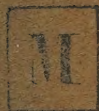


4838

THESIS. GRONINGEN. A II.

Kritisch en experimenteel onderzoek omtrent het ontstaan en verdwijnen van lymphklieren.



c. Christ



Gift
of Mr. William Wreden



4058
Kritisch en experimenteel onderzoek omtrent
het ontstaan en verdwijnen van lymphklieren.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

aan de Rijks-Universiteit te Groningen,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Dr. G. C. NIJHOFF,

Hoogleraar in de Faculteit der Geneeskunde,

tegen de bedenkingen van de Faculteit in het openbaar te verdedigen.

OP ZATERDAG 16 DECEMBER 1911,

des namiddags te 3½ uur,

DOOR

SIPKE BEREND DE GROOT,

geboren te Groningen.

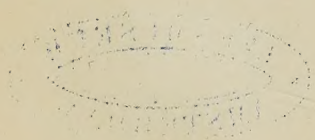
H. N. WERKMAN — GRONINGEN

1911.



LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

47]



AAN MIJNE OUDERS.

AAN MIJNE VROUW.

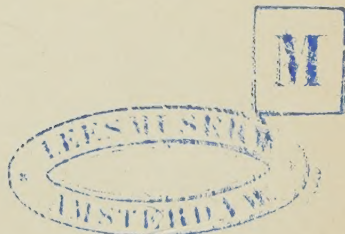


Bij de voltooiing van dit proefschrift is het mij eene aangename taak U, Hoogleeraren der Geneeskundige- en Philosophische Faculteiten, en U, Lector der Geneeskundige Faculteit, hartelijk dank te zeggen voor de vorming, welke ik van U allen ontving.

Zowel Uw vriendschappelijke omgang, als Uwe warme belangstelling in mijn arbeid, Hooggeleerde REDDINGIUS, Hooggeachte Promotor, zullen mij onvergetelijk blijven. Nooit deed ik tevergeefs een beroep op Uwe deskundige voorlichting.

Op eene bijzonder welwillende wijze hebt Gij, Hooggeleerde KOCH, mij de mogelijkheid geopend dit onderzoek in te stellen. Dat ik zoovele jaren als leerling en assistent onder Uwe bekwame leiding mocht arbeiden en nog altijd als zoodanig werkzaam ben, is mij een buitengewoon voorrecht.

Ten slotte mijn oprechten dank aan allen, die mij bij mijn onderzoek behulpzaam waren.



INHOUD

	Blz.
Inleiding	1

HOOFDSTUK I.

Onderzoek betreffende de aanwezigheid en den bouw van abnormale vormen van lymphklieren in den oksel bij carcinoma mammae	8
---	---

HOOFDSTUK II.

Onderzoek betreffende nieuwvorming van lymphklieren bij muizen, bij welke een carcinoom of ontsteking in het bijbehorende lymphgebied veroorzaakt was	27
---	----

HOOFDSTUK III.

Onderzoek betreffende regeneratie van lymphklieren na exstirpatie	38
---	----

HOOFDSTUK IV.

Onderzoek betreffende de aanwezigheid en den bouw van abnormale vormen van lymphklieren in den oksel of lies van individuen, overleden aan eene willekeurige ziekte	63
---	----

HOOFDSTUK V.

Nieuwvorming, regeneratie en atrophie van lymphklieren	88
Stellingen	113



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154012_0176

INLEIDING

Wanneer we in de leerboeken voor anatomie de beschrijving van het lymphvaatstelsel lezen, krijgen we zonder twijfel den indruk, dat we een orgaansysteem voor ons hebben, dat, in het embryonale tijdperk van het leven aangelegd en gevormd, gedurende zijn verder bestaan slechts weinige veranderingen ondergaat.

Mag het al zijn, dat de hoogst gedifferentieerde gedeelten, de lymphklieren, op hooger en leeftijds vroeger of later aan de algemeene atrophie van het lichaam deelnemen en hun parenchym langzamerhand te gronde gaat, toch worden ze in 't algemeen beschouwd als stabiele elementen, die in bouw en ligging bij de verschillende individuen weinig van elkander afwijken, en wat hun aantal betreft, aan niet al te groote variaties onderhevig zijn, zoodat het mogelijk is een zeker aantal als norm op te geven.

Ook bij de talrijke pathologische processen, waar de lymphklieren hetzij primair, hetzij secundair aangedaan worden, treft het ons wederom, dat we organen voor ons hebben, die wel door dat pathologische proces vernietigd kunnen worden, maar waarvan het regeneratievermogen als zeer gering beschouwd wordt.

Mogen de kleine lymphvaten eene grootere neiging tot regeneratie vertoonen, van de lymphklieren wordt een

dergelijk vermogen of in 't geheel niet vermeld of slechts terloops aangestipt. Eene algemeen gangbare opvatting bijvoorbeeld is deze, dat onder verschillende omstandigheden de lymphklieren zich vergrooten en soms tot enorme gezwollen met elkander vergroeien; maar dat naast de eenmaal aanwezige, ook nieuwe lymphklieren zouden ontstaan, die op haar beurt bij een voortschrijdend proces eveneens aangetast konden worden, vindt men zelden vermeld, evenmin eene nieuwvorming na het te gronde gaan van de oude.

En toch zijn er talrijke anatomische en klinische waarnemingen, die ons aan de juistheid van deze opvatting doen twifelen. Het enorm groote aantal klieren, dat we soms bij eene tuberkuleuze lymphadenitis aan den hals vinden, dat bij carcinomen in het tributare gebied aangetroffen wordt, dat zonder eene bekende oorzaak bij personen uit de arbeidersklasse in den oksel aanwezig is, laat zich niet alleen verklaren door eene vergrooting van bestaande klieren. Het terugkeeren van gezwollen lymphklieren in het axillaire weefsel na eene amputatio mammae, is lang niet altijd verklaarbaar door de aanname van zwelling van achtergebleven klieren. Het door den anatoom opgegeven getal blijkt bij de eerste operatie reeds ver te zijn overschreden, bij een recidief stooten we wederom op eene normale of zelfs vergroote hoeveelheid. Ook de belangrijke individueele verschillen, die we op de sectietafel bij overigens normale individuen kunnen constateeren, wijzen er wel op, dat we hier toch met veel meer aan veranderingen onderhevige apparaten te doen hebben, dan algemeen aangenomen wordt.

Echter niet uitsluitend de lymphklieren, maar ook de lymphatische organen uit het geheele darmkanaal zijn bij

verschillende individuen zoo wisselend in grootte en aantal, dat het slechts voor enkele van deze organen gelukt om nauwkeurig de plaats en het aantal op te geven.

En wanneer we dan nog denken aan het diffuus verspreide lymphoïde weefsel, dat toch na verwant is aan lymphklieren en lymphfollikels, dan blijkt het totaal onmogelijk om hiervan eene beschrijving te geven, die voor alle individuen doorgaat. Ik heb hier niet alleen in het oog pathologische toestanden als leukaemie en pseudoleukaemie of individuen met de zoogenoemde lymphatische constitutie, maar tevens de groote hoeveelheid lymphoid weefsel en soms ook lymphfollikels, welker voorkomen in talrijke organen als speekselklieren, longen, urinewegen, vagina en ook in slijmvliezen van andere organen herhaaldelijk beschreven is. De meening van RIBBERT, dat in de omgeving van kleine vaatjes steeds lymphoid weefsel aanwezig zou zijn en dat ook het kleincellig infiltraat hieruit opgebouwd zou wezen, wil ik in dit verband niet onvermeld laten, evenmin als het voorkomen van lymphoid weefsel aan den rand van carcinomen, die zich uitbreiden in vetweefsel.

Al deze gegevens wijzen er op, dat de lymphklieren onder bepaalde omstandigheden in aantal kunnen toenemen en dat ook eene vermeerdering van het lymphoïde weefsel in het postembryonale leven kan plaats vinden.

Toch heb ik in de litteratuur slechts een paar schrijvers kunnen vinden, die op grond van eigen onderzoek eene regeneratie en nieuwvorming van lymphklieren bepleit hebben. In het jaar 1885 kwam BAYER ¹⁾ door histolo-

¹⁾ Prager Zeitschr. f. Heilk., Bd. VI.

gische en experimenteele onderzoekingen tot de conclusie, dat na exstirpatie zich nieuwe lymphklieren vormden en dat in het regionnaire lymphkliergebied bij carcinomen eene vermeerdering optrad door het ontstaan van nieuwe klieren. ZEHNDER ¹⁾ kwam door microscopische studie van producten, die in het vetweefsel aangetroffen werden bij carcinomen van de mamma tot hetzelfde resultaat. Ook RITTER ²⁾, die eene meer uitgebreide macroscopische beschrijving leverde van deze „groeierende” klieren bij carcinomen en sarcomen van de mamma, meent hier eene nieuwvorming onder den invloed van de maligne gezwellen te moeten aannemen.

Andere onderzoekers kwamen tot tegenovergestelde resultaten. Zoo betwijfelt MEYER ³⁾, die bij honden lymphklieren exstirpeerde en nooit nieuwe klieren zag ontstaan, het regeneratievermogen van deze organen. HAMMER-SCHLAG ⁴⁾ neemt wel eene vermeerdering van lymphklieren aan bij pathologische processen, doch in de groote meerderheid der gevallen zouden deze haar ontstaan te danken hebben aan afgesplitste gedeelten van aanwezige klieren, die tot nieuwe zouden uitgroeien. Ook VECCHI ⁵⁾ neemt alleen eene ontwikkeling van nieuwe klieren aan door afsnoering van deelen van reeds bestaande. GULLAND ⁶⁾ en BARTELS ⁷⁾ denken voornamelijk aan een ontstaan uit

¹⁾ Virchows Archiv, Bd. 120.

²⁾ Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 79 en Bd. 86.

³⁾ Bull. of the John Hopkins Hosp., 1906.

⁴⁾ Virchows Archiv, Bd. 194.

⁵⁾ Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd. 23.

⁶⁾ Journal of Path. and Bacteriol., 1894.

⁷⁾ Das Lymphgefäßsystem, p. 83.

embryonale „Anlagen”, die zich na de geboorte tot lymphklieren zouden gaan ontwikkelen.

Dus zoowel over de mogelijkheid van eene regeneratie als ook over het ontstaan van klieren, onafhankelijk van reeds aanwezige, heerschen opvattingen, die lijnrecht tegenover elkander staan. Op aanraden van Prof. REDDINGIUS heb ik getracht door eigen onderzoek een oordeel over deze quaesties te verkrijgen, die mij zoowel uit een wetenschappelijk als ook uit een praktisch oogpunt van belang schenen te zijn.

Het onderzoek en de beschrijving daarvan heb ik op de volgende wijze ingedeeld:

1e. Ik ben begonnen met een onderzoek betreffende eigenaardige vormen van lymphklierweefsel, die bij carcinomen van de mamma in het axillaire vetweefsel aangetroffen werden. Ik meende uit dit onderzoek te moeten afleiden, dat deze formaties lymphklieren in ontwikkeling waren. Tevens vermoedde ik, dat de oorzaak van deze nieuwvorming moest gezocht worden in de aanwezigheid van een carcinoom of ontsteking in het tribulaire gebied. Om nu de juistheid van deze meening nader te kunnen toetsen aan een aantal gegevens, trachtte ik door experimenten dergelijke producten als de zooeven bedoelde te verkrijgen om dan ook het verloop der ontwikkeling te kunnen nagaan. Daarom ging ik op de volgende wijze te werk:

- 2e. a. een aantal muizen werd geënt met een carcinoomstam en het regionnaire lymphkliergebied na verschillende dagen onderzocht.
- b. bij een aantal muizen werd eene ontsteking opgewekt en eveneens het regionnaire lymphkliergebied na verschillende dagen onderzocht.

Aangezien deze experimenten mij teleurstelden, wat de resultaten aangaat en ik noch den gang der ontwikkeling van nieuwe lymphklieren voldoende kon vervolgen, noch een verband kon constateeren tusschen de aanwezigheid van een carcinoom of ontsteking en het optreden van abnorme lymphkliervormen, besloot ik

3e. lymphklieren te exstirpeeren in de hoop, dat hierop eene regeneratie zou volgen, die na verschillende perioden onderzocht, een inzicht in de ontwikkeling van nieuwe lymphklieren zou kunnen geven en tevens

4e. ter controle bij individuen, die aan eene willekeurige ziekte overleden waren, den oksel en de lies te onderzoeken op de aanwezigheid van bovengenoemde lymphoïde organen. De mogelijkheid toch bestond dat ook bij deze personen naast de gewone lymphklieren nog abnormale vormen aanwezig konden zijn. Juist dit laatste onderzoek leverde zeer onverwachte resultaten op en leerde dat deze bijzondere formaties van lymphklieren ook voorkwamen zonder eenigen pathologischen toestand in het tributaire gebied. Waar ik deze organen in den beginne uitsluitend beschouwde als nieuwgevormde lymphklieren, moest ik nu ook rekening houden met de mogelijkheid, dat deze vormen ook een atrophischen toestand van lymphklieren konden voorstellen. De omstandigheden veroorloofden mij niet deze hypothese door experimenten of langs anderen weg direct te bewijzen. Ik acht het echter zeer gewenscht ook bij andere lymphkliergroepen dan in oksel en lies een onderzoek naar het voorkomen van deze organen in te stellen en tevens na te gaan of ook bij dieren dergelijke producten aangetroffen worden.

In zooverre heb ik nog van bovengenoemde vondst

kunnen partij trekken, dat ik nu de gelegenheid had om aan een groot materiaal met behulp van bijzondere behandelingsmethoden de histologische onderzoekingen in eene bepaalde richting voort te zetten; bij het materiaal, dat mij als geëxstirpeerde lymphklieren bij carcinoma mammae ten dienste stond, was mij dit slechts ten deele mogelijk geweest. Ik was nu dan ook in staat om na te gaan, welke elementen een rol speelden bij den overgang van lymphoid in vetweefsel.

Deze onderzoekingen nu heb ik, overeenkomstig de bovengenoemde indeeling, in vier hoofdstukken beschreven.

Hoewel ik telkens in onmiddellijke aansluiting aan de beschrijving van het onderzoek eene bespreking liet volgen van de verkregen resultaten, heb ik toch gemeend aan het slot nog een afzonderlijk hoofdstuk te moeten plaatsen, om de regeneratie, nieuwvorming en atrophie der lymphklieren in onderling verband te beschouwen en mijn meening te vergelijken met die van andere schrijvers. De voornaamste resultaten van dit onderzoek zijn dan ook daar nog eens kort vermeld.

Ik heb geen afzonderlijk hoofdstuk gewijd aan de bespreking van de litteratuur, zooals dat gewoonlijk geschiedt, maar heb telkens, in verband met de zich aanbiedende quaesties, de geraadpleegde artikelen onder den tekst vermeld.

HOOFTSTUK I

In de laatste jaren worden bij de extirpatie van maligne tumoren ook de lymphklieren met omgevend vetweefsel zooveel mogelijk uit het regionnaire gebied mede verwijderd en aan een meer nauwkeurig microscopisch onderzoek onderworpen. Hoewel dit laatste meer ten doel heeft om de aanwezigheid van metastasen in de lymphklieren na te gaan, heeft het toch aanleiding gegeven tot de ontdekking van eigenaardige producten, die in vele opzichten eene merkwaardige overeenkomst met lymphklieren vertoonen, zonder nog in alle gevallen werkelijk dien naam te verdienen. Aan BAYER¹⁾ komt de eer toe hierop het eerst de aandacht gevestigd te hebben. Hij stelde een microscopisch onderzoek in naar den bouw van deze organen en vond in het vetweefsel, dat de lymphklieren omgaf, die met carcinomen van de mamma geëxstirpeerd waren, meerdere vetkwabjes, die macroscopisch een donkerder tint vertoonden, meer vaatrijk waren en op doorsnede niet uitsluitend uit vetweefsel bleken te bestaan, doch tevens uit lymphoid weefsel, soms met follikels en kapsel. Het vetweefsel zelf zou eene groote gelijkenis vertoonen met woekerend vetweefsel, als door FLEMMING¹⁾ beschreven, het-

¹⁾ Prager Zeitschr. f. Heilk., Bd. VI.

welk zoude overgaan in het reticulum van de lymphklier. De lymphocyten zouden deels ter plaatse ontstaan uit de kernen der vetcellen, deels zouden ze van buiten af aangevoerd worden. BAYER vatte dus deze organen op als lymphklieren, die zich in het vetweefsel ontwikkelden. De oorzaak daarvan moest volgens hem gezocht worden in eene lymphstuwung, die zou ontstaan, doordat meerdere lymphklieren door het carcinoom vernietigd waren en eene belemmering voor de lymphcirculatie zouden aanbieden.

RITTER²⁾ deelt mede, dat hij in hoofdzaak dezelfde mikroskopische beelden verkreeg, maar meent de oorzaak te moeten zoeken in het carcinoom als zoodanig, niet in de stuwung, die volgens hem herhaaldelijk zou ontbreken.

Waar dit nagenoeg de eenige gegevens in de litteratuur zijn, die betrekking hebben op den bouw van deze elementen, leek het mij gewenscht om mijn onderzoek te beginnen met de bestudeering van de structuur van deze vormen. Daartoe werden van ruim 50 geamputeerde mammae de bijbehorende axillaire lymphklieren, gedeeltelijk met het omgevende okselvet, onderzocht op de aanwezigheid van deze elementen. In plaats van ieder geval afzonderlijk te beschrijven, wil ik in het volgende alleen een enkel product meer uitvoerig behandelen en daarna vermelden in welk opzicht de andere praeparaten hiervan afwijken.

Macroscopische beschrijving.

In 't algemeen kan men zeggen, dat het aantal oppervlakkig als lymphklieren imponeerende lichamen groot is, soms 40 en meer bedraagt, dus aanmerkelijk het gewone

Beschrijving van abnormale vormen van lymphklieren in den oksel bij carcinoma mammae.

1) Archiv f. mikrosk. Anat., Bd. VII.

2) Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 79 en Bd. 86.

getal (10 à 15) overschrijdt. Ze' zijn verder zeer verschillend in grootte, vanaf eene druivepit tot eene kers en grooter, welke beide feiten ook uit de klinische waarneming voldoende bekend zijn. Bij palpatie zijn de lymphklieren als vastere gedeelten gemakkelijk door te voelen en ook de kleinste kliertjes zijn bij langer zoeken gemakkelijk te herkennen, doordat het vetweefsel door het knijpen tot een weeke massa wordt, waarin de vaste knobbeltjes overblijven. Hun kleur is gewoonlijk grijswit als van bindweefsel, bij de kleinere gelijken ze meer op vetkwabjes en zijn dan gedeeltelijk meer geel tot bruin. Ze zijn bijna altijd, welke ook hun grootte zij, los van elkander gelegen; we vinden niet één groote klier, die aan zijne oppervlakte kleine knobbeltjes vertoont, welke den indruk zouden kunnen geven van knoppen, die uit de moederklier uitgebot waren, neen, geheel vrij in het vetweefsel, soms in de naaste omgeving geheel zonder iets anders dan vet, liggen ze overal verspreid. Wel komen soms, en dan bij grootere klieren, vormen voor, die doen denken aan eene versmelting van twee of meer klieren, bij de kleinere echter niet. En ook bij de grootere klieren toonen seriecouples bijna nooit eene verbinding aan met kleinere klieren.

De vorm van de klieren is meestal die van een boon of nier, iets afgeplat van terzijde, bij de kleinere meer bolvormig; de concave zijde is die van den hilus.

Terwijl men nu bij een groot aantal dezer klieren op doorsnede het gewone beeld van eene lymphklier ziet, krijgt men bij andere een geheel afwijkend beeld. Men verwacht, door het uitwendig aspect, een nagenoeg rond of ovaal gebied van lymphklierweefsel te zien; men verkrijgt echter iets geheel anders en wel een meer of minder rond of

ovaal oppervlak, waarvan de buitenste begrenzing soms geheel, soms slechts voor een gedeelte door bindweefsel gevormd wordt, en hierbinnen een laag lymphklierweefsel, dat naar het centrum in vetweefsel overgaat. Al naar de hoeveelheid lymphklierweefsel ontstaan aldus beelden, die een sikkelvormig, halvemaanvormig, zegelring- of ringvormig aspect vertoonen. In figuur 1 zijn eenige vormen, die men steeds weer aantreft, weergegeven.

Door injecties met kleurstoffen in het tribulaire gebied kleurt het lymphklierweefsel zich evengoed als in gewone lymphklieren; talrijke gekleurde strengtjes duiden in het omgevende vet het verloop der lymphbanen aan. Soms vindt men carcinoomcellen op plaatsen, welke, zooals we straks zullen zien, met de lymphsinus gelijk te stellen zijn.

Microscopische beschrijving.

Techniek.

Fixeeren en harden in formaline 5 % of alcohol 70 % tot 100 %. Inbedden in celloidine of paraffine.

De kleuring geschiedde met haematoxyline (Böhmer) en nakleuring met alcoholische eosineoplossing $\frac{1}{1000}$. Voor eene scherpere kerntinctie wendde ik aan Weigert's ijzerhaematoxyline, meestal gecombineerd met Gieson's bindweefselkleuring.

De fijnere structuur van het reticulum van lymphklieren en lymphoid weefsel werd zeer fraai te voorschijn gebracht door eene eenigszins gewijzigde Mallory-kleuring: nadat het praeparaat in water overgebracht was, werd het aan de volgende behandeling onderworpen:

2 à 3 minuten waterige zuurfuchsineoplossing $\frac{1}{1000}$, goed afspoelen in water;

5 à 7 minuten in een 1 % phosphormolybdeenzuuroplossing, kort afspoelen in water;

10 à 20 minuten kleuren in een mengsel van

anilineblauw 0.500

goudoranje 0.200

oxaalzuur 2.—

gedistill. water 200.—;

differentieeren in alcohol 96 %, dan alcohol 100 %, daarna snel door anilineolie-xylol ā in zuivere xylol.

Hierin werd microscopisch de kleuring nagegaan en zoo noodig de coupes meer gedifferentieerd of sterker gekleurd.

De fijne reticulumvezels worden donkerblauw tot zwart, het protoplasma lichtblauw of lichtoranje, de kernen oranje. Roode bloedlichaampjes worden rood gekleurd door de zuurfuchsine. Aan de overige cellen bemerkt men van de tinctie met zuurfuchsine niets, toch treedt de oranje-kleur veel scherper op bij voorbehandeling met zuurfuchsine; om deze reden heb ik die kleurstof dan ook niet weggelaten.

Met groot voordeel heb ik ook gebruik gemaakt van de kleuring met methyleenblauw en wel met Azur II (Grübler), volgens de methode van NISSI, en differentieeren in anilineoliealcohol 10 %.

Voor plasmacellen wendde ik aan polychroom methyleenblauw van UNNA¹⁾ en eene methode, door CIACCIO²⁾ beschreven, die verrassend scherpe beelden oplevert. Van een mengsel van 0.75 gram pyronine en 1 gram joodgroen, die opgelost zijn in 30 gram glycerine + 30 gram methylalcohol, wordt 1 druppel in 1 c.M³ water gedaan. In deze kleurstof blijven de coupes van 20 minuten tot 8 uren en worden uitgewaschen in alcohol 96 % totdat ze geen kleurstof meer afgeven en dan ingesloten in canadabalsem.

Coupe door okselvet en lymphklierweefsel bij een niet ulcerceerend carcinoma mammae.

Haematoxyline-eosine.

Te midden van vetweefsel ligt een nagenoeg sikkelvormig, door zijn grooten kernrijkdom onmiddellijk in het oog springend gebied, dat aan de convexe zijde door een laag bindweefsel scherp gescheiden is van de omgeving, aan de concave zijde echter met talrijke, meer of minder breede uitloopers, die naar het eind toe smaller worden, zich voortzet in het vetweefsel (zie fig. 2).

Het is niet eene eenvoudige ophooping van de kleine,

¹⁾ SCHMORL, Pathologisch-Histologische Untersuchungsmethoden, 1907.

²⁾ Virchows Archiv, 1911.

donker getinte kernen, die geheel het voorkomen van lymphocyten hebben, maar men ziet eene rangschikking in ronde, ovale of meer peervormige gedeelten, die zoowel van elkander als van het bindweefsel gescheiden zijn door ijler gebouwde strengen, die, evenals de compacte kernrijke gedeelten, uitloopers in het vetweefsel uitzenden.

Door deze structuur, die vooral in het peripheere (d. i. naar de convexe zijde toegekeerde) gedeelte het duidelijkst uitgedrukt is, herinnert het weefsel sterk aan eene lymphklier, waarvan de kernrijke gedeelten de follikels, de bleeke strengen de lymphsinus vormen. Bij sterkere vergrooting blijkt, dat dit ook inderdaad het geval is.

De bleeke strengen (lymphsinus) zijn gedeeltelijk door één enkele laag cellen met langwerpige, vaak platte, van terzijde smalle kernen, gescheiden van hun omgeving. Ze zijn opgebouwd uit een netwerk van talrijke vezels, die begeleid worden door cellen met eene groote, platte, ovale kern met één of twee kernlichaampjes en een bleekrose gekleurd protoplasma, dat door middel van talrijke uitloopers samenhangt met dat van de naburige cellen. Hierdoor wordt een protoplasmatisch netwerk gevormd, in welks mazen zich kleine mononucleaire lymphocyten bevinden, dus geheel het beeld van een lymphsinus met reticulum. Opmerkelijk is, dat de lymphocyten slechts zelden vrij in het lumen van den sinus gelegen zijn, meestal treft men ze aan naast elkander gelegen, als in een keten, die dan aan het eene einde in of tegen het protoplasma van den reticulumcel ligt. Aan de uitloopers van deze lymphsinus ontbreekt zeer dikwijls eene duidelijke endotheelbekleeding; van een ingroeien in het vetweefsel door middel van vaatsprieten blijkt niets.

Ook in het folliculaire gedeelte kunnen we talrijke grootere, bleeke, ovale kernen onderscheiden, eveneens met een bleekrose protoplasma met uitloopers, die met naburige cellen verbonden zijn. De onderlinge samenhang van deze cellen is hier door het groote aantal lymphocyten lang niet zoo fraai te zien als in den lymphsinus.

In de uitloopers van het lymphoïde weefsel liggen in de nabijheid der vetcellen soms talrijke plasmacellen, in die der lymphsinus veel minder dan in die der follikels.

Evenals in een lymphklier gaan van de omgevende bindweefselbekleding schotten uit naar het centrum, begeleid door eene voortzetting van den randsinus. In dit bindweefsel verlopen bloedvaten.

Terwijl nu dit gedeelte alle kenmerkende eigenschappen van eene lymphklier vertoont, biedt het concave gedeelte een geheel ander beeld aan. Talrijke uitloopers van follikels en van lymphsinus zetten zich voort in het aldaar gelegen vetweefsel, anastomoseeren door meerdere vertakkingen met elkander, zoodat kleinere en grootere groepen vetcellen van de rest worden gescheiden. Hoe dichter bij de „klier”, des te kleiner zijn deze eilandjes, zoodat men dikwijls één of twee vetcellen ziet, geheel zonder verband met het overige vetweefsel en rondom omgeven door lymphoid weefsel of lymphsinus. Zelfs te midden van een follikel of mergstreng of tegen den wand van een lymphsinus liggen soms één of meer vetcellen.

Het vetweefsel zelf vertoont in deze praeparaten weinig veranderingen. De kernen zijn groot, ovaal, plat, bijna altijd met een donker kernlichaampje in iedere pool. Dikwijls vindt men in het centrum eene kleine, ronde, scherp begrensde plek, bijna geheel doorzichtig, welke van

terzijde gezien, den indruk maakt van eene halfbolvormige indeuking of ook wel als een rond blaasje, dat ongeveer voor de helft in de kernsubstantie is ingezonken, voor de andere helft er boven uitsteekt. In enkele gevallen is dit blaasje zoo groot, dat de kern bijna geheel in twee helften verdeeld is, welke alleen door een smal bruggetje met elkander samenhangen en ieder één kernlichaampje bevatten. Soms ziet men twee of drie kernen in één vetcel.

Deze „Lochkern” ligt tegen den vetcelwand aan, omgeven door een laag protoplasma, dat soms iets vermeerderd is en dan speciaal in de omgeving van de kern, soms ook langs den geheelen celwand, die ook iets dikker dan normaal is. Het duidelijkst zijn deze veranderingen in het vetweefsel, hetwelk in de onmiddellijke nabijheid van het lymphklierweefsel ligt.

De kernen van het reticulum in lymphsinus en lymphoid weefsel gelijken zeer op die van de vetcellen; de „Lochkern” treft men echter zelden aan.

In het vetweefsel vinden we bij talrijke klieren, ook bij niet ulcereerende tumoren, op onderscheiden plaatsen, ophooping van lymphoid weefsel in de omgeving van kleine vaatjes. Bij sommige vaatjes veel, bij andere weinig, maar naast dit lymphoide weefsel eveneens vaak een duidelijke lymphsinus met reticulum.

In één lymphoid orgaan van de boven beschreven structuur trof ik een zenuw aan, begeleid door een klein bloedvat, aan alle zijden omgeven door lymphoid weefsel.¹⁾

¹⁾ Deze klier was niet afkomstig uit den oksel bij een carcinoma mammae, doch was operatief verwijderd uit den hals van een persoon, bij wien een ulceratief proces aan de lip bestond. Het karakter van dit ulcus was niet nader aan te geven.

De aanwezigheid van eene zenuw in eene lymphklier is eenige malen bij den mensch waargenomen, zoo bij de nn. recurrens vagi, phrenicus, accessorius en lumbinguinalis ¹⁾, maar toch behoort dit tot de groote zeldzaamheden en het ligt voor de hand om een samenhang aan te nemen tusschen deze bijzonderheid en de afwijkende bouw van de lymphklier. Bovendien vond ik bij eene analoog gebouwde lymphklier bij eene muis eveneens eene zenuw, die bijna geheel in de lymphklier ingesloten was (zie bladz. 31).

Kleuring volgens Mallory.

Zeër duidelijk treden in deze praeparaten de reticulumvezeltjes op den voorgrond; ze blijken het dikste te zijn in het gebied der follikels en nemen naar het vetweefsel toe in dikte af. In het centrum der follikels is hun aantal klein.

De wanden der vetcellen in de nabijheid van het lymphklierweefsel zijn dikker dan in het overige vetweefsel. In deze wanden ziet men vezeltjes, die elkander in verschillende richtingen kruisen. Tusschen deze vezeltjes is de vetcelwand minder sterk gekleurd en klaarblijkelijk dunner, hetgeen niet het gevolg is van eene phagocytair werking der lymphocyten; we vinden het verschijnsel namelijk ook waar in de naaste omgeving geen enkele lymphocyt te bekennen is.

Ook tusschen de vetcellen liggen in de nabijheid van het lymphklierweefsel talrijke meer of minder dikke vezels.

¹⁾ BARTELS, Das Lymphgefäßssystem, p. 72.

Het bindweefsel van den kapsel en van de trabekels is opgebouwd uit dikke, parallel verloopende vezels van hetzelfde voorkomen als de reticulumvezels.

Methyleenblauw (Azur II).

Het protoplasma van de verschillende cellen, in 't bijzonder van de reticulum- en vetcellen, is duidelijk zichtbaar. De in de onmiddellijke nabijheid van het lymphoïde weefsel gelegen vetcellen bevatten iets meer protoplasma dan die van het overige vetweefsel.

De beschrijving, welke boven gegeven werd van een praeparaat waarin het lymphoïde weefsel den vorm van een sikkel had, gaat met eene geringe wijziging ook door voor de overige vormen. In 't bijzonder is het optreden van het lymphoïde weefsel in het gebied van den kapsel als ook in de omgeving der kleine vaatjes zeer duidelijk in de groote, ovale klier, welke in de figuur 1 rechts boven afgebeeld is.

Het bindweefsel, dat deze lymphoïde organen geheel of gedeeltelijk bekleedt, is volkomen gelijk aan het overige bindweefsel, dat we in het vetweefsel aantreffen. Slechts zelden vindt men degeneratieve verschijnselen, met name eene hyaliene of fibreuze degeneratie.

Het bindweefsel van de trabekels gaat uit van den kapsel; soms is dit, evenals de kapsel, eene voortzetting van het bindweefsel, hetwelk de verschillende vetkwabjes van elkander scheidt.

Uitsluitend aan de concave zijde van de bindweefselstrengen, die een vetkwabje omgeven, ligt het lymphoïde weefsel; nooit vindt men het aan beide zijden van dit bindweefsel.

Waar de hoeveelheid lymphoid weefsel grooter is, is ook de kapsel dikker.

Bijna altijd is het lymphoide weefsel door eene spleetvormige ruimte (lymphsinus), met of zonder reticulum, gescheiden van het bindweefsel; wanneer echter het lymphoide weefsel slechts in sporen tegen den kapsel ligt, ontbreekt ook dikwijls deze sinus.

De differentieering in follikels en mergstrengen vindt men slechts in de gedeelten, in welke reeds tamelijk veel lymphklierweefsel aanwezig is; ook treft men hier soms kiemcentra met kerndeelingsfiguren aan.

Wat betreft het vetweefsel ontbreken ten eenenmale in *alle* praeparaten beelden, die aan eene woekering in den zin van FLEMMING ¹⁾ of aan eene endogene celvorming, gelijk door MARCHAND ²⁾ beschreven wordt, zouden doen denken; een protoplasmatisch netwerk in de omgeving van het lymphoide weefsel heb ik bij deze praeparaten nooit gezien, evenmin een overgang van een protoplasmatisch netwerk in het reticulum van het lymphoide weefsel. Wel trof ik dikwijls eene geringe vermeerdering aan van het protoplasma van de vetcellen in de nabijheid van het lymphoide weefsel, alsmede eene verdikking van den celwand in volgens MALLORY gekleurde praeparaten.

Beteekenis
van deze
lymphoide
organen.

Welke beteekenis moet nu aan deze elementen worden toegekend?

Dat ze behooren tot het lymphvaatstelsel en wel tot de lymphklieren is niet twijfelachtig; de aanwezigheid van lymphfollikels, kiemcentra, lymphsinus met reticulum

¹⁾ Arhiv f. mikrosk. Anat., Bd. VII.

²⁾ Der Prozesz der Wundheilung.

enz. bewijst dit voldoende; de mogelijkheid ze te injecteeren van uit de tribulaire streek toont tevens aan dat ze in den lymphbaan ingeschakeld zijn. Evenals in gewone lymphklieren treft men carcinoometastasen doorgaans het eerst aan in den sinus, welke onder den bindweefselkapsel gelegen is.

In menig opzicht wijken echter deze producten van de gewone lymphklieren af; de aanwezigheid van vetweefsel te midden van het lymphoide weefsel, het ontbreken van een kapsel tusschen het lymphoide weefsel en het omgevende en aangrenzende vet, de vorm van het lymphklierweefsel (sikkel-, halvemaanvorm enz.) zijn verschillen, welke onmiddellijk in het oog springen. Het zijn organen, welke slechts voor een gedeelte de structuur van eene normale lymphklier bezitten; het overige gedeelte wordt ingenomen door vet, dat betrekkelijk weinig verschilt van het overige, in den oksel voorkomende vetweefsel. De verhouding tusschen de hoeveelheid vetweefsel en lymphklierweefsel is bij de bovenbedoelde organen *zeer* verschillend: soms vindt men slechts enkele vetcellen te midden van eene overigens volkomen normale lymphklier, soms slechts een spoor lymphoid weefsel met of zonder sinus tegen de concave zijde van de bindweefselbegrenzing van een of meer vetkwabjes. Tusschen deze twee uitersten zijn talloze overgangen, welke men in eenzelfde oksel herhaaldelijk naast elkander in verschillende grootte aantreft.

Deze bouw wijst er op, dat het organen zijn, welke of zich tot lymphklieren ontwikkelen of eenmaal lymphklieren geweest zijn, welke nu door verlies van hun parenchym verdwijnen. Ik geloof niet, dat men op grond van het microscopische beeld eene keuze tusschen deze twee

mogelijkheden kan doen. Zoolang men eene ontwikkeling niet direct kan vervolgen en men er niet in geslaagd is om door experimenten deze producten te verwekken om ze dan na perioden van verschillenden duur te onderzoeken, is men aangewezen op het gewone histologische onderzoek en in dergelijke gevallen zal de richting, waarin het proces verloopt (vooruit of achteruit), dikwijls afgeleid moeten worden uit feiten, welke buiten het microscopische beeld zelf gelegen zijn. Gelukkig bezitten we in dit geval dergelijke gegevens, welke ons in staat stellen om met zekerheid het proces als eene *ontwikkeling tot nieuwe lymphklieren* te duiden.

Het groote aantal lymphklieren, dat zoowel klinisch als anatomisch bij carcinomen van de mamma kon aangetoond worden, is niet anders te verklaren dan door het optreden van nieuwe klieren; evenzoo het verschijnen van lymphklieren in den oksel na opruiming van het okselvet. Aan RITTER ¹⁾ gelukte het zelfs meermalen om bij een patient door de huid heen een knobbeltje te voelen, hetwelk steeds grooter werd en bij excisie een halvemaanvormig product van lymphklierweefsel bleek te zijn. Ook na zorgvuldige exstirpatie van alle lymphklieren, zag hij na eenigen tijd wederom de ontwikkeling van de bovengenoemde producten.

Daar we dus in vele gevallen eene vermeerdering van het aantal lymphklieren kunnen constateeren en daarbij de boven beschreven producten aantreffen, van welke we weten, dat ze kunnen groeien en ook na eene exstirpatie van de lymphklieren kunnen optreden, moeten we aannemen, dat

¹⁾ Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 86.

deze vermeerdering van lymphklieren ontstaat door de ontwikkeling van dergelijke formaties. Ook na eene exstirpatie van lymphklieren bij caviae ontstaan geheel analoge beelden, zooals later zal blijken. Voor deze opvatting pleit eveneens het feit, dat bij eene lymphklier, welke van denzelfden bouw was als deze lymphoide organen (hoewel niet uit den oksel afkomstig) te midden van het lymphoide weefsel een zenuw aangetroffen werd.

Men zou misschien nog kunnen veronderstellen, dat nieuwe lymphklieren zich op eene geheel andere wijze ontwikkelden en dat deze klieren onmiddellijk na haar ontstaan degenereerden en in bovenbeschreven vorm waargenomen werden. De bovengenoemde argumenten maken dit wel hoogst onaannemelijk; voor verdere bezwaren verwijs ik naar bladz. 99.

Nu we dus deze organen moeten beschouwen als zich ontwikkelende lymphklieren, rijst de vraag hoe we ons dan het geheele verloop dezer ontwikkeling hebben voor te stellen.

Verloop van de ontwikkeling dezer producten.

Het geheele complex okselvet is met de spieren, vaten en zenuwen door los bindweefsel verbonden. Dit bindweefsel, hetwelk hier en daar eene dichtere structuur vertoont, zendt in het vetweefsel talrijke schotten uit, welke dit vet in kwabjes verdeelen. De vorm dezer vetkwabjes is meestal nagenoeg rond of ovaal; hier en daar zijn ze tegen elkander afgeplat; hunne grootte wisselt meest tusschen die van eene erwt en die van eene boon. In dit bindweefsel verloopende vaten, die zich eerst met de schotjes in het vet vertakken en in hun fijnere verdeelingen tusschen de vetcellen indringen zonder begeleidend bindweefsel.

De vetcellen zelf komen geheel overeen met die op andere plaatsen in het lichaam.

In dit vetweefsel zijn de lymphklieren gelegen met hun systeem van toe- en afvoerende lymphbanen, benevens de zich nieuw vormende klieren.

Bij de jongste stadia, waarin nog zeer weinig lymphoid weefsel aanwezig is, vindt men dit uitsluitend langs de concave vlakke van den bindweefselkapsel van een vetkwabje, soms ook nog in de onmiddellijke omgeving van kleine vaatjes, die binnen in het vetkwabje gelegen zijn. Soms wordt meer dan de halve omtrek van den kapsel met een dun laagje lymphoid weefsel bekleed (fig. 1), zonder dat nog van een verder voortschrijden naar het centrum sprake is. Zelfs vindt men in enkele gevallen de geheele kapsel rondom met lymphoid weefsel in aanraking, terwijl het centrum van het vetkwabje, soms alleen op de beschreven ophooping en langs de vaatjes na, nog geheel vrij is van lymphoid weefsel (fig. 1, rechts boven).

Het vetkwabje zelf is aan alle zijden (ook bij seriesneden) geheel door vet omgeven; van een samenhang met eene lymphklier blijkt niets.

Al spoedig herkennen we tusschen den kapsel en het lymphoide weefsel een lymphsinus met meer of minder duidelijk reticulum.

Vanuit het, onder den kapsel gelegen lymphoide weefsel, hetwelk steeds toeneemt en eene steeds dikkere laag vormt, gaan talrijke uitloopers naar het centrum; tegelijk breidt het zich ook verder uit onder den kapsel. Zooals reeds werd opgemerkt, vertakken deze uitloopers zich, hangen onder elkander samen en snoeren steeds meer vetcellen uit het verband der omgeving af. Met de ver-

meerdering van het lymphoïde weefsel gaat eene ontwikkeling van de lymphsinus gepaard.

Zoo ontstaan de halvemaan- en sikkelvormige producten, waarbij soms in het lymphoïde weefsel door het bepaalde verloop der lymphsinus eene differentiatie in follikels en en mergstrengen is opgetreden, ja soms zelfs duidelijke kiemcentra ontwikkeld zijn. Steeds schrijdt het lymphoïde weefsel verder; lymphocyten treden op tusschen de vetcellen, omgeven deze geheel; de vetdruppel wordt kleiner, de plaats van de vetcel is weldra door lymphoid weefsel ingenomen. De kern der vetcel blijft nog langen tijd aan de grenszone herkenbaar; waar talrijke lymphocyten dicht opeenliggen, is dit niet meer mogelijk. Zoo wordt langzamerhand het geheele vetkwabje tot lymphoid weefsel; door de lymphsinus wordt dit in strengen en in meer ronde of ovale gedeelten gesplitst en neemt het aldus het karakter van eene lymphklier aan. Tevens wordt de kapsel langzamerhand dikker en wordt de begrenzing ten opzichte van het omgevende vet scherper.

In grove trekken hebben we hier de ontwikkeling van nieuwe lymphklieren geteekend; er dient nu nog uitgemaakt te worden waaruit de verschillende elementen van deze klieren ontstaan. Voor den kapsel zagen we reeds dat deze uit aanwezig bindweefsel ontstond; in sommige gevallen is deze in den beginne niet compleet en ontstaat gedurende de verdere ontwikkeling. De trabekels ontstaan gedeeltelijk uit reeds aanwezige dunne bindweefselschotjes, gedeeltelijk doordat zich langs vaatjes, welke in het vetweefsel indringen, bindweefsel ontwikkelt.

Over het ontstaan der lymphsinus en het daarin aanwezige reticulum, over de ontwikkeling van een hilus, over de bron

van het lymphoïde weefsel en de beteekenis van de cellen van het vetweefsel, of deze misschien geheel te gronde gaan dan dat ze als bindweefselcellen nog een integreerend bestanddeel van het lymphoïde weefsel vormen, gaf de bestudeering van deze praeparaten geen uitsluitsel. In de volgende hoofdstukken zullen deze quaesties herhaaldelijk ter sprake komen en zal voor enkele de oplossing mogelijk blijken.

Wel kunnen we uit de omstandigheid, dat een vetkwabje in zijn geheel overgaat in eene lymphklier en de kapsel daarvan tot lymphklierkapsel wordt, een zekere samenhang tusschen lymphklieren en vetweefsel vermoeden.

Analoge
producten
op andere
plaatsen dan
in den oksel.

Toen eenmaal mijne aandacht gevestigd was op bovengenoemde producten, mocht het mij gelukken om deze ook nog op andere plaatsen te vinden dan in den oksel bij carcinoma mammae.

Onder anderen bleek een dergelijke vorm van lymphklierweefsel aanwezig in het vetweefsel van een *retroperitoneaal lipoom*. Deze tumor bleek in vele opzichten merkwaardig te zijn en zal door Dr. STEENHUIS nader beschreven worden. Speciaal interesseerde mij de aanwezigheid van talrijke vastere knobbeltjes, welke overal verspreid lagen te midden van het vetweefsel. Deze knobbeltjes boden in hun bouw eene volkomen gelijkenis aan met de boven beschreven nieuwgevormde klieren, zoodat ik, wat hunne structuur betreft, naar de vorige bladzijden kan verwijzen. Van volledig ontwikkelde lymphklieren was in den tumor niets te ontdekken.

In een kort referaat over 108 gevallen van retro-

peritoneale lipomen ¹⁾, heb ik geen beschrijving van dergelijke lymphklierformaties gevonden. Of deze producten ook in dit geval als zich ontwikkelende lymphklieren mogen beschouwd worden of dat eene andere verklaring meer aannemelijk is, durf ik niet te zeggen. De mogelijkheid, dat deze klieren op dezelfde wijze ontstaan zijn als de in het vierde hoofdstuk beschrevene, kan ik allerm minst uitsluiten.

Verder wil ik nog eenige gevallen vermelden in welke ik eene vorming van *lymphoid weefsel* kon aantoonen.

Eene eigroote *echinococcusblaas*, welke operatief verwijderd was uit den hals van een kind van 2 jaar, gelegen tusschen v. jugularis interna en v. subclavia, was nog met tamelijk veel vetweefsel omgeven en in dit laatste bleek bij microscopisch onderzoek lymphoid weefsel aanwezig te zijn, hetwelk zich diffuus in dat vet uitbreidde.

Ook in het vetweefsel, dat onmiddellijk tegen den wand van eene *grootte hydronephrotische nier* gelegen was, welke tot den laatsten dag toe geen symptomen van infectie had vertoond, bleek eveneens eene ontwikkeling van lymphoid weefsel aanwezig te zijn.

Verder trof ik aan den *rand van carcinomen*, bijvoorbeeld van de mamma, welke zich uitbreidden in het vetweefsel, lymphoid weefsel aan. Meermalen vond ik daar tusschen het carcinoom en de vetcellen eene ophooping van lymphocyten, welke blijkens de Mallory-kleuring gelegen waren tusschen een netwerk van fijne vezeltjes. In de vetcellen, welke tegen dit lymphoide weefsel aan lagen en gedeeltelijk er door omgeven waren, vond ik soms eene vermeerdering van het protoplasma der vetcellen en eene

Lymphoid weefsel op ongewone plaatsen.

¹⁾ Bruns Beiträge zur klin. Chir., Bd. 69.

vergrooting van de kern. Met dit proces zal wel op één lijn gesteld mogen worden de overgang van geel beenmerg in lymphoid merg in de omgeving van metastatische carcinomen ¹⁾).

Resultaat
van boven-
genoemde
onder-
zoekingen.

Uit het voorgaande mogen we afleiden, dat na de geboorte eene ontwikkeling van nieuwe lymphklieren en van lymphoid weefsel in het vetweefsel kan optreden.

¹⁾ Aschoff, Pathologische Anatomie, Bd. II p. 94.

HOOFDSTUK II

ONDERZOEK BIJ MUIZEN, GEËNT MET CARCINOOM.

Uitgaande van de omstandigheid, dat deze nieuwvorming van lymphklieren voornamelijk bij carcinomen geconstateerd was, scheen het mij wenschelijk bij experimenteel verwekte carcinomen bij muizen het gedrag der regionnaire lymphklieren na te gaan en zoo mogelijk het beloop der ontwikkeling van nieuwe klieren van het begin af te vervolgen. Daarom werd op de volgende wijze te werk gegaan.

Materiaal en Methode.

Door de welwillendheid van Dr. BASIFORD kwamen we in het bezit van een carcinoomstam uit het laboratorium van het Imperial Cancer Research Fund, welke door ons overgeënt werd op Engelsche en inlandsche muizen. De enting werd verricht door kleine, speldeknopgroote stukjes uit het peripheere gedeelte van een tumor op het schuin afgeslepen einde van een dikke, holle naald te leggen, deze onder de gedesinfecteerde huid in de flank in te steken, om daarna bij terugtrekken van den naald, met een mandrijn het stukje tumor uit den naald in het subcutane weefsel in de nabijheid van den oksel te deponeeren. Het resultaat van deze entingen op Engelsche muizen was positief in ongeveer 40 0/0, bij inlandsche muizen in den beginne eveneens in 40 0/0; bij latere overentingen uit de verkregen tumoren steeg dit cijfer tot ongeveer 70 0/0.

Van de muizen, bij welke de enting geleid had tot het ontstaan van

een tumor, werden 22 onderzocht. Na een tijdsverloop, opklimmende van 6 tot 87 dagen, werden de dieren gedood, het vet uit den oksel, soms ook dat uit de lies met inliggende klieren uitgepraepareerd en onmiddellijk in formaline 5% of alcohol absolutus gefixeerd. De watervrije stukjes werden na opheldering in xylol of cederolie in paraffine ingesloten en daarna met een lintmicrotoom in serie gesneden ter dikte van 3 of 5 micra. Uit deze linten werd met voorbijgaan van ongeveer 10 tot 15 coupes telkens één coupe uitgenomen en opgeplakt. Aldus werd een voldoende overzicht over de serie verkregen. Bleek het wenschelijk nog tusschengelegen coupes te onderzoeken, dan waren deze steeds gemakkelijk terug te vinden.

De kleuring geschiedde op dezelfde wijze als op bladz. 11 beschreven is.

Beschrijving der praeparaten.

Bij de beschrijving zal ik mij hoofdzakelijk houden aan hetgeen mij met het oog op mijn onderzoek van belang toeschijnt; eenige neenvondsten zullen slechts kort worden aangestipt. Vóórdat ik overga tot de beschrijving van de afzonderlijke praeparaten, wil ik nog eerst eenige bijzonderheden over het vetweefsel en de lymfklieren van de muis vermelden.

**Beschrijving
van een
bijzondere
vorm van
vetweefsel
bij muizen.**

Het normale vetweefsel in den oksel en in de lies is in vergelijking met het subcutane vet meer bruin gekleurd en laat zich hierdoor scherp van het laatste, geel getinte onderscheiden. Microscopisch valt onmiddellijk eene eigenaardige verhouding van de vetdruppels tot de vetcellen in het oog. Zelden ziet men één groote druppel, bijna steeds talrijke grootere en kleinere in één cel, gescheiden door bruggetjes van protoplasma, die uitgaan van het, ook langs den geheelen celwand en vooral in de omgeving van de kern, sterk vertegenwoordigde protoplasma. Tevens is ook het aantal vetcelkernen in één gezichtsveld veel grooter dan in vetweefsel bij den mensch

en er bevinden zich meer lymphocyten tusschen de vetcellen dan in gewoon vetweefsel. De vetcelwand is in haematoxyline-eosine- en in methyleenblauwpraeparaten niet duidelijk te onderkennen, zoodat schijnbaar het protoplasma van de eene cel overgaat in dat van de naburige cellen. Eerst bij Mallory-tinctie worden de celwanden als blauw gekleurde lijntjes zichtbaar; hierdoor komt dus de opbouw uit afzonderlijke vetcellen beter te voorschijn. Op vele plaatsen ziet men slechts één vezeltje, schijnbaar tot twee naast elkander liggende cellen behoorend. Dat het echter twee vezeltjes zijn, blijkt duidelijk op die plaatsen, waar een lymphocyt tusschen twee vetcellen gelegen is. Hier en daar verlopen dikkere bindweefselschotten, die het vetweefsel in kwabjes verdeelen. Evenals in het onderhuidsche vet zijn plasmacellen buitengewoon zeldzaam, mastcellen treft men nogal dikwijls aan langs kleine vaatjes.

Deze eigenaardige bouw vinden we slechts in oksel en lies. Bijna constant is dit vetweefsel scherp gescheiden van het normaal gebouwde subcutane vet door het de vetkwabjes omgevende bindweefsel. Slechts zelden ziet men, dat het, naar het onderhuidsche vet toegekeerde gedeelte van deze kwabjes eene gewone structuur vertoont, zoodat dan een meer geleidelijke overgang aanwezig is.

Dat we hier niet met een pathologischen toestand te doen hebben, blijkt wel uit het feit, dat in al de onderzochte gevallen, ook bij volkomen normale muizen, deze structuur aanwezig was. Zoowel muizen van Engelsche als van inheemsche herkomst, zoowel oude als jonge dieren vertoonden hetzelfde beeld. Een invloed van jaargetijde of voedingstoestand viel evenmin te constateeren.

Het aantal lymphklieren wisselde in den oksel van 2

tot 4; in bouw verschilden ze in zooverre van die van den mensch, dat het systeem van trabekels en intermediaire sinus meestal nauwelijks ontwikkeld en het aantal follikels klein was. Bovendien waren soms meerdere plasmacellen aanwezig, die voornamelijk in de mergstrengen gelegen waren.

Lymphklieren en omgevend vetweefsel bij muizen, geënt met carcinoom.

Ca Muis I, 57 dagen na de enting.

Gedeelte van het vetweefsel uit de rechter lies bij een niet ulcereerend carcinoom in de nabijheid van den rechter oksel.

Talrijke vetkwabjes, elk omgeven door een laagje bindweefsel.

In het peripheere gedeelte van deze vetkwabjes liggen lymphocyten zoo dicht bij elkander, dat van vetcellen niets meer te herkennen is; in de richting van het centrum gaan deze ophooping over in talrijke strengen, die tusschen de vetcellen indringen en sommige geheel omgeven.

Bij kleuring volgens Mallory blijken tusschen die lymphocyten talrijke zeer fijne blauwe vezeltjes aanwezig te zijn, die groepjes van eenige lymphocyten omgeven. Hoe dicht bij de peripherie, des te krachtiger en grooter in aantal zijn deze reticulaire vezels. De celwanden der vetcellen bieden op doorsnede geheel hetzelfde beeld aan als de vezeltjes van het reticulum: als een fijn, blauw getint lijntje doen ze zich voor en op onderscheiden plaatsen schijnen de vezeltjes van het reticulaire weefsel direct over te gaan in den wand der vetcel.

De vetcellen in de onmiddellijke nabijheid der lymphocyten zijn meestal niet zoo rijk aan protoplasma als die in oksel en lies; is dit bij uitzondering wel het geval, dan schijnen zich ook in de protoplasmabruggetjes, welke de

kleine vetdruppels van elkander scheiden, vezeltjes te ontwikkelen.

Dezelfde muis, rechter oksel.

In het vet komt lymphoid weefsel voor als boven beschreven.

Één van de lymphklieren vertoont eene opvallende bijzonderheid in bouw. Over een klein gedeelte van den omtrek namelijk ontbreken zoowel kapsel als randsinus en liggen vetweefsel en lymphoid weefsel direct tegen elkander. In dat gedeelte van de lymphklier, dat het dichtst bij de vetcellen gelegen is, is in het lymphoide weefsel geen duidelijke lymphsinus met reticulum aanwezig. In de onmiddellijke nabijheid van dit, niet door een kapsel begrensde deel van de lymphklier ligt eene zenuw, die nagenoeg geheel (voor meer dan $\frac{4}{5}$ gedeelte) door het lymphklierweefsel ingesloten is.

In verband met andere gegevens, in het bijzonder de gelijkenis van deze beelden met die bij mensch en cavia (zie Hoofdstuk I en III), vermoed ik, dat we hier eene nieuwgevormde lymphklier hebben. •

Het ontbreken van een kapsel en een randsinus, het ingroeien van het lymphoide weefsel in het vetweefsel, het ontbreken van de lymphsinus in een groot gedeelte van het weefsel der lymphklier, terwijl deze sinus in het overige gedeelte wel aanwezig zijn, zijn gronden, welke deze meening steunen.

De eenige maal, dat ik bij den mensch eene zenuw te midden van eene lymphklier zag, had betrekking op eene dergelijk gebouwde lymphklier. Ik geloof dan ook dat een samenhang aangenomen moet worden tusschen dezen ongewonen vorm van de lymphklier en de aanwezigheid

van een zenuw in deze en wel in dien zin, dat de zenuw door het lymphklierweefsel omgroeid is.

Ca Muis XIX, 81 *dagen* na de enting.

Kastanjegroote tumor in de rechter flank, doorgegroeid in de peritoneaalholte, ulcereerend over eene oppervlakte ter grootte van een dubbeltje. Macroscopisch geen metastasen in inwendige organen.

In het regionnaire lymphkliergebied in oksel en lies eene geringe ontsteking, overigens geen bijzondere veranderingen aan de lymphklieren.

In het mediastinum anticum, ter hoogte van de bifurcatie van de trachea, talrijke hennepkorrelgrootte knobbeltjes, welke omgeven zijn door vetweefsel en macroscopisch op lymphklieren gelijken.

Bij microscopisch onderzoek zien we talrijke lymphklieren te midden van het vetweefsel, dat voor een gedeelte dezelfde veranderingen aanbiedt als bij Ca Muis I beschreven; er heeft zich namelijk lymphoid weefsel in de buitenste gedeelten der vetkwabjes ontwikkeld.

Het meerendeel der lymphklieren bezit eene normale structuur; twee klieren echter vertoonen een afwijkenden bouw. Op enkele plaatsen namelijk ontbreekt de kapselbegrenzing zoodat het lymphoide weefsel geleidelijk in het vetweefsel overgaat.

Ook in dit geval mag eene nieuwvorming worden aangenomen en wel op grond van den bouw, de aanwezigheid van het lymphoide weefsel te midden van het vet en tevens nog omdat een zoo groot aantal lymphklieren gevonden werd, grooter dan in andere gevallen.

Bij de 22 onderzochte muizen kon ik in de regionnaire

lymphklieren bijna geregeld een geringen graad van ontsteking, zich openbarende in hyperaemie en hyperlymphie en eene geringe zwelling en desquamatie der cellen in den lymphsinus, constateeren. Verder was waar te nemen de aanwezigheid van een veel grooter aantal plasmacellen dan bij normale dieren. Soms was het aantal dier cellen zoo groot, dat in de mergstrengen, vooral in het meer naar den hilus toegekeerde gedeelte, bijna geen kleine lymphocyten meer te vinden waren, terwijl deze in het overige deel der lymphklier nagenoeg als eenige celvorm optraden. Wel vond men cellen, welke zoowel van lymphocyten als van plasmacellen kenmerken vertoonden, namelijk meer protoplasma bevatten dan de lymphocyten, terwijl aan de centraal of excentrisch gelegen kern nog de typische radstructuur der plasmacellen ontbrak; soms had de kern wel radstructuur, maar was de protoplasmazone klein; soms had zij wel protoplasma, maar dan zonder de vacuole, welke voor plasmacellen karakteristiek wordt geacht.

De aanwezigheid van zoo groote hoeveelheden plasmacellen naast vormen, welke ongedwongen als tusschenstadia tusschen lymphocyten en plasmacellen kunnen opgevat worden, maakt het zeer waarschijnlijk, dat in lymphklieren plasmacellen uit lymphocyten kunnen ontstaan.

Aan het vetweefsel en de regionnaire lymphklieren van de onderzochte muizen heb ik behalve de vermelde geen veranderingen gevonden, welke op eene productie van lymphklieren of lymphoid weefsel wezen.

ONDERZOEK BIJ MUIZEN, GEINJICIEERD MET ZEMELEN.

Ten einde te onderzoeken of misschien eene chronische

ontsteking zou kunnen leiden tot het optreden van lymphoid weefsel of nieuwe lymphklieren, injecteerde ik kleine hoeveelheden zemelenbrij onder de huid van muizen, op dezelfde wijze en op dezelfde plek als voor de carcinoomentingen beschreven is (Techniek zie blz. 27).

Van de 12 muizen, welke op deze wijze behandeld waren, onderzocht ik gedurende een tijdsverloop van 4 tot 40 dagen het okselvet met ingesloten klieren.

Z muis I, 4 dagen na de injectie.

Lymph-
klieren en
omgevend
vetweefsel
van muizen
bij welke
eene ont-
steking was
verwekt.

Ontsteking van het subcutane vetweefsel, dat in bouw geheel overeenkomt met dat van den mensch. Het protoplasma der vetcellen, dat ten koste van den vetdruppel steeds meer en meer toeneemt, gelijkt geheel op dat der fibroblasten en verschilt duidelijk van dat der mononucleaire zwerfcellen. Zoowel de kern als het protoplasma van deze laatste is, vooral in methyleenblauwpraeparaten, donkerder gekleurd. De peripherie van deze cellen is scherp begrensd, terwijl dat bij de fibroblasten en vetcellen niet het geval is; het protoplasma van beide laatste cellen vertoont tevens eene schuimige structuur.

Vermeerdering van de kernen der vetcellen kon ik slechts zelden vinden en dan nooit meer dan tot hoogstens 3 in één cel. De o.a. door FLEMMING ¹⁾ en MARCHAND ²⁾ beschreven reuzencellen waren niet aanwezig.

Z Muis VIII, 14 dagen na de injectie.

Een deel van het okselvet met zijne eigenaardige protoplasmatische structuur (zie bladz. 28) verkeert in ontstoken toestand. Tengevolge van de aanwezigheid van de lympho-

¹⁾ Arch. f. mikr. Anat., Bd. VII.

²⁾ Der Prozesz der Wundheilung.

cyten, welke tusschen de vetcellen optreden, zien we ook duidelijker dan gewoonlijk de afzonderlijke vetcellen. Ook deze laatsten ondergaan zelve veranderingen; haar protoplasma neemt toe, de vetdruppels verdeelen zich in een groot aantal kleinere; daardoor wordt het protoplasma eerst schuimig en later, als de vetdruppels verdwenen zijn, geheel homogeen. Ten slotte neemt de vetcel geheel het karakter van een fibroblast aan.

Lymphoid weefsel was niet aanwezig.

Z muis X, 17 *dagen* na de injectie.

De lymphklieren aan den hals zijn mede onderzocht, ook de speekselklieren. Bij de laatsten valt op te merken, dat rondom de uitvoerbuizen soms ophooping van lymphoid weefsel voorkomen, zelfs ter grootte van de follikel van eene lymphklier.

Z muis VII, 25 *dagen* na de injectie.

In het okselvet ligt eene lymphklier met duidelijken kapsel en randsinus met reticulum. Tegenover den hilus liggen binnen tegen den kapsel onderscheiden groepjes vetcellen, aan welker randen lymphoid weefsel binnendringt. Een lymphsinus is in dit gedeelte der lymphklier niet aanwezig.

Verder bleek er eene groote overeenkomst te bestaan tusschen de veranderingen in de lymphklieren bij carcinomen en die bij chronische ontstekingen; o. a. was in eenige lymphklieren steeds eene ophooping van plasmacellen aanwezig. In de mergstrengen waren ze dikwijls, gelijk streptococci aaneengeregeng in rijen, terwijl haar protoplasma dan tot ééne massa versmolten was. Hoe dichter bij den hilus, des te meer plasmacellen treft men in het parenchym aan en des te fraaier is ook haar vorm. Ze zijn onmiddellijk kenbaar in methyleenblauwpraeparaten aan de licht

metachromatische kleuring van het protoplasma, waarin dikwijls de kenmerkende vacuole zichtbaar is. Hoe dichter we bij het gebied der follikels komen, des te zeldzamer wordt deze vacuole, des te kleiner de protoplasmazone, des te meer ligt de kern naar het midden van de cel. Ook dit schijnt mij zeer te pleiten voor de opvatting dat in de lymphklieren een overgang van lymphocyten in plasmacellen plaats heeft.

Bij de overige dieren heb ik geen veranderingen gevonden, welke mij voor de nieuwvorming van lymphoid weefsel van belang toeschenen.

Samenvatting der resultaten.

Samenvatting der resultaten.

Vat men de resultaten van deze experimenten bij muizen kort samen, dan blijkt in de *eerste* plaats, dat er eene eigenaardige betrekking bestaat tusschen het vetweefsel en het lymphoide weefsel. Bij verschillende dieren toch bleek, dat in het vet, hetwelk de lymphklieren omgaf, eene groote hoeveelheid lymphoid weefsel aanwezig was; dat in enkele gevallen het lymphoide weefsel der lymphklieren op plaatsen, waar een kapsel ontbrak, zich uitbreidde in het omgevende vet, en dat in één geval (Z muis VII) onmiddellijk onder den kapsel groepjes vetcellen te midden van het lymphklierweefsel aangetroffen werden.

In de *tweede* plaats merkten we in de speekselklieren lymphoid weefsel op.

In de *derde* plaats bleek eene nieuwvorming van lymphklieren bij muizen niet in sterke mate voor te komen onder den invloed van carcinomen in het bijbehorende gebied. Het is nog zeer de vraag of de beschreven nieuwvormingen

wel onder den invloed van het carcinoom zijn ontstaan. Althans bleek niets van eene zoodanige nieuwvorming, dat men in staat zou zijn het ontwikkelingsproces stap voor stap te volgen. In dit opzicht beantwoordden de resultaten dus geenszins aan de verwachting. Misschien moet dit voor een deel toegeschreven worden aan het eigenaardige karakter van het carcinoom bij de muis, wat betreft de verbreiding door metastasen. Terwijl toch bij den mensch in de meeste gevallen de eerste metastasen van een carcinoom in het regionnaire lymphkliergebied gevonden worden, geschiedt de uitbreiding van een carcinoom bij de muis bijna uitsluitend langs de bloedbaan; tumorcellen worden nagenoeg nooit in lymphklieren aangetroffen. Zoo vindt men soms het peritoneum bezaaid met grootere en kleinere tumoren, het mesenterium ingenomen door één groote tumormassa, in welke men intacte lymphklieren zonder een spoor van eene maligne nieuwvorming ziet¹⁾. Daar dus het lymphvaatstelsel zich tegenover deze gezwellen geheel anders gedraagt dan dat bij den mensch, is het mijns inziens ook niet onmogelijk, dat hierin voor een gedeelte de verklaring van het onbevredigende resultaat van dit onderzoek moet gezocht worden.

1) GOLDMANN, Bruns Beiträge zur klin. Chir., 1911.

HOOFDSTUK III

Ten einde te onderzoeken of nieuwvorming van lymphklieren optreedt na exstirpatie, werden bij 30 caviae lymphklieren uit het axillaire vet verwijderd. Hiervoor werden de klieren gekozen, welke gelegen zijn op de plaats, waar de arteria axillaris onder een nagenoeg rechten hoek een grooten zijtak afgeeft voor den achterwand van de okselholte. Hier liggen constant 2 tot 4 lymphklieren. Deze plaats is steeds gemakkelijk te vinden en ook naderhand gemakkelijk herkenbaar.

Techniek.

Nadat de haren weggeschoren waren en de huid met joodtinctuur was bestreken, werd onder aethernarcose eene incisie gemaakt in de middelste oksellijn, de boven aangeduide plek blootgelegd, de kliertjes met een pincet gevat en voorzichtig vrijgemaakt van het omgevende vet met zenuwen en vaten. Men moet hierbij voorzichtig te werk gaan om eene bloeding uit de dunwandige vaten te vermijden, waardoor het herkennen van de lymphklieren zeer bemoeilijkt wordt. De huidwonde werd daarna met eene doorlopende zijden hechting gesloten en even aangestipt met joodtinctuur.

Na een tijdsverloop van 1 tot 61 dagen werden de dieren gedood, het vetweefsel in de omgeving van de beschreven plek met vaten en zenuwen in toto uitgenomen, in paraffine ingesloten en in „Stufenschnitte”, soms in volledige series gesneden.

De kleuring geschiedde gewoonlijk met Böhmer's haematoxyline en de nakleuring met alcoholische eosine; soms, waar dit wenschelijk was, met methyleenblauw, of volgens de gewijzigde Mallory-methode om de vezels in het lymphoïde weefsel aan te toonen.

Om na te gaan of de nieuwvorming onder den invloed van eene ontsteking zou worden bevorderd, werd bij 4 dieren (zie 43, 47, 49 en 55 dagen) eenigen tijd na de operatie eene injectie met zemelen in het onderhuidsche weefsel van den thorax gemaakt.

Tevens was het wenschelijk om te controleeren of de operatie op zich zelf als prikkel voor het ontstaan van eene nieuwvorming beteekenis zou kunnen hebben. Daarom heb ik bij 3 dieren uitsluitend eene incisie gemaakt en de klieren blootgelegd zonder ze te verwijderen.

Ter controle heb ik bovendien bij 4 normale dieren het vetweefsel met lymphklieren in series gesneden.

Na 1 dag.

Oedemateus, ontstoken vetweefsel. Tusschen de vetcellen talrijke leuco- en lymphocyten, speciaal in de omgeving der kleine vaten en in het exsudaat. Op sommige plaatsen zijn de vetcellen er geheel door bedekt en bijna niet meer zichtbaar.

**Beschrijving
van het
vetweefsel,
waaruit de
lymphklieren
verwijderd
zijn.**

Hoe meer men het ontstoken gebied nadert, des te kleiner wordt de vetdruppel in de vetcel en des te meer neemt het protoplasma langs den celwand en in de omgeving van de kern toe. De kern zelf treedt ook meer op den voorgrond; de kernlichaampjes kleuren zich zeer intensief. De vetdruppel wordt steeds kleiner en verdwijnt langzamerhand; de vetcellen beginnen meer op protoplasmatische bindweefselcellen te gelijken.

In de vetcellen treedt geen vermeerdering van kernen op; eene verdeeling van de groote vetdruppel in enkele kleine is niet aanwezig; evenmin treffen we beelden aan, welke aan eene „endogene celvorming” in den zin van MARCHAND ¹⁾ herinneren.

Van lymphoid of daarop gelijkend weefsel is niets aanwezig.

¹⁾ Der Prozesz der Wundheilung.

Na 2 dagen.

Talrijke jonge bindweefselcellen en vaatsprietten. Tusschen deze en ook tusschen de vetcellen talrijke poly- en mononucleairen. Protoplasma der vetcellen toegenomen, donkerder gekleurd; overgangen tot bindweefselcellen. Hier en daar eene ophooping van lymphocyten, gelegen te midden van exsudaat en vetcellen. Geen reticulum tusschen deze lymphocyten aan te toonen; waarschijnlijk zijn deze cellen door verscheuring van lymphvaten bij de operatie uitgetreden.

Geen lymphoid weefsel aanwezig.

Na 3 dagen.

Het complex van axillaire vaten en zenuwen ligt te midden van granulatiweefsel¹⁾ met sterk vertakte cellen, welke ook grooter zijn, vergeleken met die van den vorigen dag.

Het aantal polynucleairen is sterk verminderd, dat der mononucleairen is toegenomen. Deze liggen te midden van de cellen van het granulatiweefsel en ook dikwijls onmiddellijk tegen den wand van vaatjes, welke soms met eene dichte scheede van deze cellen omgeven zijn.

Ook nu talrijke overgangen van vet- tot bindweefselcellen. Herhaaldelijk worden vetcellen aangetroffen, welker vet vóór de resorptie in talrijke kleinere druppels verdeeld wordt. Op sommige plaatsen zien we eene vermeerdering van de kernen der vetcellen; nooit zijn er echter meer dan twee of drie in één cel gelegen.

Op enkele plaatsen gaat het vetweefsel over in een protoplasmatisch netwerk door vermeerdering van het protoplasma der afzonderlijke vetcellen. De celwand wordt onduidelijk en het protoplasma van naast elkander gelegen

¹⁾ Met granulatiweefsel wordt, ook in het vervolg, bedoeld jong bindweefsel.

vetcellen versmelt; zodoende ontstaat een protoplasmanet, waarvan de mazen met grootere en kleinere vetdruppels gevuld zijn. In het protoplasma talrijke lymphocyten en leucocyten. Soms is het aantal dezer cellen en wel voornamelijk dat der éénkernige zoo groot, dat van de oorspronkelijke vetcelkernen niets meer zichtbaar is.

Na 4 dagen.

Naast kernrijk vetweefsel ook granulatieweefsel, waarin weinig polynucleairen en talrijke mononucleairen, welke laatsten ook diffuus door het vetweefsel verspreid zijn.

De kernrijkdom van het vetweefsel berust niet alleen op eene kernvermeerdering van de vetcellen zelf, maar ook op de aanwezigheid van talrijke bindweefsel- en endotheelkernen der vaten tusschen de vetcellen. Verder zijn tusschen de vetcellen groote, bleekroode cellen aanwezig, nagenoeg ovaal of rond, met schuimig, vacuolair protoplasma, dat meermalen uitloopers vertoont. Zoowel deze uitloopers als ook het eigenlijke cellichaam zijn scherp begrensd. De kern is meestal ovaal en vrij donker van kleur, met één of meer kernlichaampjes. Deze cellen liggen echter niet altijd los tusschen de vetcellen; soms vindt men ze namelijk ten getale van 3, 4 en meer tegen de buitenzijde van den wand van eene vetcel en wel zóó, dat de naar de vetcel toegekeerde zijde van deze cellen concaaf van vorm is, aangepast aan den vorm van de vetcel. Op de plaats van overgang van vet- in granulatieweefsel zien we dat ook de binnenzijde van den vetcelwand met dergelijke cellen bekleed is, terwijl de vetcelwand zelf in dit vlak nog geheel of slechts gedeeltelijk aanwezig is. Ook komt het voor, dat van den celwand niets te zien is; meermalen is ook de ruimte (vetdruppel), welke door dezen

kring van cellen wordt omgeven, geheel of nagenoeg verdwenen en kan men alleen aan de rangschikking der cellen zien, dat hier ter plaatse eene vetcel geweest is. Altijd blijven deze cellen van elkander gescheiden; reuscellen zijn het dus niet. Soms vindt men tusschen deze cellen één of meer lymphocyten.

Doordat de kern van de vetcel bleeker gekleurd is, kan men deze duidelijk van die der beschreven cellen onderscheiden; het protoplasma der vetcel neemt langzamerhand een meer langwerpigen vorm aan en is veel minder scherp begrensd dan dat van de bovengenoemde cellen. Soms vindt men in één vetcel twee aan die cel behorende kernen.

Deze beelden vertoonen eene groote overeenkomst met de door MAXIMOW ¹⁾ beschreven veranderingen in het vetweefsel bij aseptische ontstekingen; ook meen ik dat de bovengenoemde cellen in den zin van MAXIMOW'S polyblasten moeten opgevat worden, namelijk als beweeglijke cellen, welke het vermogen bezitten om het vet te verwijderen. De bovenbeschreven beelden hebben ook eene zekere gelijkenis met die, welke door FLEMMING, CZAJEWICZ, SCHMIDT, MARCHAND ¹⁾ e.a. beschreven zijn bij atrophische toestanden en ontstekingen van vetweefsel; daaraan wordt door hen de beteekenis toegekend van eene woekering der vetcellen zelf, van eene zoogenoemde „endogene celvorming”.

Ik ben zeer geneigd om met MAXIMOW deze endogene vorming van jonge vetcellen te ontkennen en aan te nemen, dat vroegere onderzoekers onjuist hebben waargenomen. Dat men aan eene dergelijke dwaling bloot staat, heb ik

¹⁾ Zieglers Beiträge, Bd. 35.

zelf ondervonden. Ik beging namelijk bij de bestudeering van het lymphoïde weefsel, dat in het vetweefsel binnengroeide de volgende fout: zoolang ik met dikke celloidine-coupees werkte, dacht ik, dat de binnenruimte der vetcellen met lymphocyten opgevuld was; later evenwel, toen ik over dunne paraffinepraeparaten (3 micra) beschikte, kreeg ik andere beelden en bleek het, dat de lymphocyten buiten de vetcellen gelegen waren.

Na 5 dagen.

Voor het eerst treedt een geheel ander weefsel op dan tot nu toe beschreven werd, namelijk lymphoïd weefsel.

Overgangsbeelden van vet- tot granulatiweefsel met nog slechts enkele polynucleaire leucocyten zijn aanwezig. Het valt echter onmiddellijk op, dat een deel van het vet- en bindweefsel, dat gewoonlijk de vaten en zenuwen omgeeft, als zoodanig verdwenen is en plaats gemaakt heeft voor een groot aantal lymphocyten, welke hier en daar nog gescheiden zijn door evenwijdig loopende bindweefselvezels (uiteengedrongen fibrillair bindweefsel), maar op andere plaatsen zoo dicht opeen gelegen zijn, dat het slechts met behulp van de kleuring volgens Mallory gelukt om talrijke fijne vezeltjes tusschen deze lymphocyten aan te toonen. Op enkele plaatsen vinden we nog vetweefsel, waarin uitloopers van dit lymphoïde weefsel binnendringen. In het lymphoïde weefsel bevinden zich eenige sterk uitgezette en geheel met lymphocyten gevulde vaatjes.

Na 10 dagen.

Cavia A.

In de nabijheid van grootere vaten is het in kwabjes verdeelde vetweefsel zeer kernrijk en protoplasmatisch, en vertoont talrijke overgangen tot jong bindweefsel.

In één der kwabjes bevindt zich eene zeer dichte, ovale opeenhooping van lymphocyten, door los bindweefsel scherp gescheiden van het omgevende vezelige bindweefsel. Van een onderzoek naar de fijne bijzonderheden der structuur moest ik afzien, daar het weefsel zich, waarschijnlijk door eene fout bij de behandeling, diffuus kleurde.

Cavia B.

Beter nog dan in de vorige praeparaten krijgt men hier een indruk van de wijze van uitbreiding van het lymphoïde weefsel. In de nabijheid van groote bloedvaten zien we de doorsnede van een ovaal vetkwabje, hetwelk aan alle zijden (seriesneden) van de omgeving gescheiden is door bindweefsel, hetwelk op onderscheiden plaatsen in het kwabje binnendringt, waardoor het in kleinere verdeeld wordt. Dit bindweefsel bevat tevens bloed- en lymphvaten.

In het midden nu van een dezer vetkwabjes, het dichtst *rondom kleine bloed- en lymphvaatjes* en hunne vertakkingen, vindt men ophooping van kleine mononucleaire lymphocyten in een netwerk van nauwelijks zichtbare bindweefselcellen. Op eene enkele plaats is ook *langs den kapsel* van het kwabje deze ophooping duidelijk aanwezig (zie fig. 3).

Eenige lymphvaten zijn geheel gevuld met lymphocyten.

Waar het aantal lymphocyten klein is, liggen ze altijd tusschen de vetcellen. Is haar aantal grooter, dan omhullen ze in gesloten rijen de vetcellen, welke daardoor geheel van de naburige gescheiden zijn. De wanden der vetcellen worden steeds onduidelijker en ten slotte ziet men van de vetcel niets meer dan de kern, door een weinig protoplasma omgeven. Dit laatste is in het geheele kwabje iets toegenomen. De kernen der vetcellen zijn meestal vrij

groot en ovaal of meer langwerpig en vertoonen soms een gaatje van wisselende grootte. In het gebied van het lymphoïde weefsel worden de vetdruppels geleidelijk kleiner; van een uiteenvallen van den grooten vetdruppel in talrijke kleinere ziet men nergens eene aanduiding.

In een ander gedeelte van het praeparaat komt granulatieweefsel voor met talrijke lymphocyten en overgangen van vetweefsel tot bindweefsel. In dit gebied is het uiteenvallen van den vetdruppel in eenige kleinere niet zeldzaam.

Na 13 dagen.

Granulatieweefsel.

In het vetweefsel liggen op talrijke plaatsen kleine haarden van lymphoïd weefsel van geheel hetzelfde uiterlijk als bij het dier, dat na 10 dagen (*Cavia B*) onderzocht werd.

Na 14 dagen.

Van een, door bindweefsel en vaatjes grootendeels van de omgeving scherp afgegrensd ovaal vetkwabje, is nagenoeg de helft vervangen door lymphoïd weefsel.

In de andere helft zijn nog talrijke vetcellen aanwezig, tusschen welke zich de lymphocyten op de boven beschreven wijze uitbreiden.

Tusschen de vetcellen en ook in het lymphoïde weefsel talrijke cellen, beladen met bloedpigment en vetdruppels.

In de rest van het praeparaat vetweefsel en granulatieweefsel, waarin onderscheiden lymphocyten diffuus verspreid gelegen zijn.

Na 18 dagen.

Bij de twee dieren, van welke nu de praeparaten zullen beschreven worden, was 3 uren te voren eene injectie met Oostindischen inkt in het onderhuidsche weefsel van voorpoot en thoraxwand gemaakt.

Cavia A.

Op de plaats, waar de a. axillaris haar zijtak afgeeft naar den achterwand van de okselholte, ligt eene lymphklier, welke geheel zwart is; deze verkleuring berust op eene ophooping van inkt in de cellen van het reticulum van den randsinus; in gedeelten, waar zeer veel pigment gelegen is, treft men het ook in de intermediaire sinus aan. Herhaaldelijk wordt het ook aangetroffen in de cellen van het reticulum van de aangrenzende follikels.

Opvallend is de sterke uitzetting van de verschillende lymphsinus, waarvan de mazen, welke door het net der reticulumcellen gevormd worden, bijzonder veel gelijken op vetcellen. Eene kleuring op eventueel aanwezig vet was echter onmogelijk geworden door de voorafgegane behandeling der praeparaten met alcohol. In geheel analoge praeparaten, met het ijsmicrotoom gesneden, kon ik in deze ruimten door middel van Sudan III nooit vet aantoonen.

Of dit nu eene nieuwgevormde lymphklier is of eene, welke toevallig achtergebleven is, kon ik niet uitmaken.

Vêrder treffen we den inkt aan in het intermusculaire bindweefsel en in het bindweefsel, dat de vetkwabjes van elkander scheidt; hier is het meestal niet in cellen gelegen, doch in weefselspletten.

In één kwabje zien we rondom de kleine vaten ophooping van lymphoid weefsel, welke zich in het omgevende vet uitbreiden. Eenige vaten zijn met lymphocyten gevuld. Dit vetkwabje ligt met een deel van zijne oppervlakte tegen de bovengenoemde lymphklier aan, welke er overal duidelijk van gescheiden is door een kapsel. Het lymphoide weefsel is het dichtst gebouwd in het deel van het vetweefsel, dat het verst van de klier verwijderd is.

Zeer opvallend is het, dat juist in dit ééne vetkwabje deze lymphocyttaire haarden gevonden worden, terwijl de rest van het vetweefsel geene of zeer geringe veranderingen vertoont.

Cavia B.

Vet- en bindweefsel, waarin eenige langgerekte, spoelvormige, ovale en ronde cellen met kernen van overeenkomstigen vorm. Het protoplasma dezer cellen bevat talrijke korreltjes van Oostindischen inkt, bij sommige cellen zooveel, dat de kern niet meer zichtbaar is.

Één der vetkwabjes is bijna geheel ingenomen door lymphoid weefsel, waarin meerdere lymphvaten, waaronder eenige, welke geheel met lymphocyten gevuld zijn. De wand van deze lymphvaten is soms duidelijk bekleed met langwerpige cellen, doch op meerdere plaatsen zetten de vaatjes zich voort tusschen de vetcellen en het lymphoide weefsel zonder een eigen wand; deze wordt dan gevormd door vetcellen of cellen van het reticulum.

Terwijl nu in het overige gedeelte van het vetweefsel slechts hier en daar inktpartikeltjes gevonden worden, treffen we hier in het lymphoide weefsel de geïnjecteerde deeltjes in enorm groote hoeveelheid aan. Ze liggen bijna uitsluitend in het protoplasma van de cellen van het reticulum, dat juist daardoor veel fraaier zichtbaar is. Soms is de ophooping zoo dicht, dat men alleen zwarte massa's ziet, zoodat geen celkern te onderscheiden is.

We hebben hier dus voor ons een gebied van lymphoid weefsel, dat voor een groot deel den uiterlijken vorm bezit van eene lymphklier, en ook grootendeels door een kapsel (kapsel van het vetkwabje) omgeven is. Talrijke lymph-

vaten zijn aanwezig. Daar zich geene lymphklier in de omgeving bevindt (seriesneden), mag een samenhang met eene praeëxistente klier dus geheel worden uitgesloten. Daarbij blijkt het reticulaire bindweefsel het vermogen te bezitten om inktpartikeltjes in zich op te nemen, eene functie, welke, zooals we bij *Cavia A* zagen, ook aan het reticulaire bindweefsel van lymphklieren toekomt.

Na 31 dagen.

Cavia A.

Bij eene lymphklier met sterk uitgezette lymphsinus bevindt zich aan de oppervlakte eene oneffenheid, veroorzaakt doordat een der follikels iets naar buiten uitpuilt en den kapsel daar ter plaatse uitstulpt. Dientengevolge krijgen we bij tangentiale sneden naast de klier nog een afzonderlijken follikel, omgeven door een kapsel en randsinus. Deze follikel is dan in deze tangentiale coupes schijnbaar onafhankelijk van de klier, in het verdere gedeelte der serie blijkt hij er echter met eene breede basis mee samen te hangen. Het is dus mogelijk, dat hier eene afsnoering van een gedeelte der klier plaats heeft (zie bladz. 92).

Naast deze lymphklier bevindt zich evenwel een klein vetkwabje met lymphoid weefsel. De lymphklier is er overal van gescheiden door een duidelijken, nergens onderbroken kapsel.

Cavia B. Injectie met Oostindischen inkt als boven (bladz. 45).

Op het terrein van de vroegere operatie ligt eene lymphklier, welker reticulumcellen inkt hebben opgenomen. Ook vindt men het hier en daar in vrij liggende cellen, waarvan enkele met bloedpigment gevuld zijn.

Tevens bevindt zich naast de groote vaten een product,

dat reeds meer op een lymphkliertje begint te gelijken. Het is eene nagenoeg ovale ophooping van lymphocyten in een reticulum, dat aan ééne zijde zich uitbreidt in het naburige vetweefsel, terwijl het op eene andere plek in aangrenzend bindweefsel binnendringt. Voor ongeveer $\frac{3}{4}$ gedeelte is dit product scherp omschreven en ten opzichte van de omgeving begrensd door één laag platte cellen met langwerpige kernen. Soms zien we twee lagen cellen met eene tusschenruimte de begrenzing vormen, dus het beeld van eene weefselspleet of endotheelbuis. Aan de zijde, welke het minst scherp begrensd is ten opzichte van het vet- en bindweefsel, treden vaten binnen, welke zich boomvormig in het lymphoïde gebied vertakken.

Zeër opvallend is in de buitenste lagen eene rangschikking van de lymphocyten in rijen, evenwijdig aan de gebogen begrenzingslijn. Men vindt ze als streptococci aaneengeregen in lange ketens; het fijne laagje protoplasma van de eene cel ligt onmiddellijk tegen dat van de andere; eene scheiding is zelden te vinden. Het is hetzelfde beeld, dat we aantreffen rondom de kiemcentra of in de buitenste gedeelten van lymphfollikels.

Na 43 dagen.

Cavia A.

Bij dit dier waren 25 dagen voor den dood zemelen ingespoten.

Geen lymphoid weefsel. Acute ontsteking in het vetweefsel, talrijke polynucleaire leucocyten.

Cavia B.

Eene kleine lymphklier zonder verschijnselen van nieuwvorming.

Van lymphoid weefsel, dat in ontwikkeling verkeert, zien

we niets. Evenals bij het voorgaande dier eene acute ontsteking in het vetweefsel.

Na 49 dagen.

Cavia A.

Geen lymphoid weefsel, geen lymphklieren.

Cavia B.

Bij dit dier waren 32 dagen voor den dood zemelen ingespotten.

In één gedeelte van het praeparaat bevindt zich een zeer kernrijk ovaal gebied, bestaande uit lymphoid weefsel met talrijke dunwandige lymphvaten of lymphspleten, meerendeels gevuld met lymphocyten. Deze plek is door bindweefsel en hier en daar door een lymphbuis van de omgeving gescheiden, behalve aan één zijde, waar het lymphoide weefsel zich in het vetweefsel uitbreidt.

In een ander gedeelte van het praeparaat is eene lymphklier gelegen, iets grooter dan een erwt, met ruime en vertakte lymphsinus, in welke een fraai ontwikkeld reticulum. De mazen van dit reticulum maken door haar ovalen of ronden vorm, hare grootte en de aanwezigheid van platte en ovale, soms langwerpige kernen, den indruk afkomstig te zijn van vetcellen. Met specifieke vetkleuring was in analoge producten echter nooit vet aan te toonen.

Deze lympho- en phagocyten zijn bij methyleenblauwkleuringen niet glad van oppervlakte, doch vertoonen talrijke puntige uitloopertjes, te vergelijken bijvoorbeeld met den dop van een kastanje. Ook in de sinus van lymphklieren bij den mensch en bij aseptische ontstekingen in het omentum vindt men meermalen dezen eigenaardigen vorm van de lymphocyten.

Aan één zijde nu van deze lymphklier, in de buurt van

den hilus, bevindt zich een vetkwabje, dat, als een halve maan, ongeveer een derde gedeelte van den omtrek der lymphklier omgeeft (zie fig. 4). In dit kwabje bevindt zich veel lymphoid weefsel; op sommige plaatsen weer rondom kleine vaatjes, zooals vroeger beschreven is. Dit lymphoide weefsel is het meest compact aan de convexe zijde van het vetkwabje, zoodat daar slechts weinig of geen vetcellen zijn overgebleven; de hoeveelheid lymphoid weefsel neemt af naar de zijde van de lymphklier, doch het bereikt daar toch ook op eenige plaatsen den kapsel. Waar deze lymphocyteninfiltratie dicht is, bezit de lymphklier geen kapsel; wel vindt men hier en daar bindweefselfibrillen; het lymphoide weefsel van klier en vet gaan dan direct in elkander over. Dit ontbreken van een kapsel van de lymphklier treft men echter niet alleen aan op die plaatsen, waar eene verbinding tusschen het lymphoide weefsel van vet en klier bestaat, doch ook soms, waar tegen de klier uitsluitend vetcellen gelegen zijn en dan bevinden zich de sinus en het lymphoide weefsel der klier in directe aanraking met de vetcellen.

Het in het vet aanwezige lymphoide weefsel bevat talrijke met lymphocyten gevulde lymphspleten, welke ook voorkomen in het deel van de lymphklier, hetwelk tegen het bedoelde vetkwabje aanligt. Deze lymphspleten zijn lang niet altijd begrensd door eene duidelijke endotheelbekleding; integendeel, ze zetten zich in het lymphoide weefsel in het vetkwabje voort tusschen de reticulumcellen en de reticulumvezels, zonder een eigen wand te bezitten. Naar de zijde van de lymphklier toe zetten deze spleten zich echter voort in dergelijke lymphspleten, welke in de klier gelegen zijn; deze hangen op haar beurt weer samen

met lymphsinus, waarin een duidelijk reticulum aanwezig is. Op een paar plaatsen treden zelfs lymphsinus met reticulum binnen in het lymphoïde weefsel van het vetkwabje, namelijk waar de kapsel ontbreekt.

De lymphfollikels, welke in een groot deel van de lymphklier duidelijk aanwezig zijn, ontbreken in het naar het vetkwabje toegekeerde gedeelte nagenoeg geheel.

In een ander vetkwabje, dat niet in aanraking is met de lymphklier, bevindt zich ook lymphoid weefsel.

Mijns inziens hebben we hier eene lymphklier (misschien eene nieuwgevormde) voor ons met daarnaast een vetkwabje, waarin eene ontwikkeling van lymphoid weefsel, onafhankelijk van deze klier. Hiervoor pleit de omstandigheid, dat het lymphoïde weefsel van de omgeving van kleine vaatjes en van den kapsel is uitgegaan, evenals in een ander vetkwabje, hetwelk in 't geheel niet met eene lymphklier in aanraking was. Bovendien mag als argument voor zelfstandige ontwikkeling worden aangehaald, dat het lymphoïde weefsel juist het sterkst vertegenwoordigd is in het gedeelte van het vet, dat niet tegen de lymphklier aan gelegen is.

Het lymphoïde weefsel komt dus secundair in contact met dat van de lymphklier en vereenigt zich hiermede. Er bestaat eene duidelijke communicatie tusschen de lymphbanen van de lymphklier en die van het vetkwabje; reeds bevindt zich in enkele van die banen, welke in het vet verloopen, een reticulum.

Op de reeds boven gestelde vraag of deze lymphklier ook als een nieuwgevormd product moet beschouwd worden, durf ik geen beslist antwoord te geven. Eene normale klier is het zeer zeker niet. Het ontbreken van een kapsel,

ook op plaatsen, waar aan de buitenzijde geen lymphoid weefsel gelegen is, de meer diffuse bouw zonder duidelijke follikels in het deel van de klier, hetwelk tegen het lymphoide weefsel aanligt, benevens de talrijke geslingerde, met lymphocyten gevulde lymphvaten zonder reticulum, wijzen op eene veel geringere differentieering dan bij eene gewone lymphklier aanwezig is.

Ik durf verder met zekerheid uitsluiten, dat ik tijdens de operatie eene lymphklier van deze grootte zou hebben over het hoofd gezien. Maar mogelijk blijft het, dat een klein kliertje achtergebleven is, dat in verloop van tijd in omvang is toegenomen. In ieder geval meen ik te mogen aannemen, dat althans een gedeelte van deze klier nieuwgevormd is. Daarvoor pleit ook, dat dit nieuwe gedeelte eene structuur vertoont, welke in vele opzichten overeenkomt met die van het aangrenzende lymphoide weefsel, dat zich onafhankelijk van de lymphklier in het vetweefsel ontwikkeld heeft.

Na 55 dagen.

Bij dit dier was 35 dagen te voren eene zemelenbrij ingespoten.

In het vetweefsel rondom de groote vaten en zenuwen lymphoid weefsel, voornamelijk in één kwabje in groote hoeveelheid.

Na 56 dagen.

Bij dit dier waren 36 dagen te voren zemelen ingespoten.

Weinig vetweefsel zonder lymphoid weefsel.

Na 61 dagen.

In het praeparaat een scherp begrensde vetkwabje, dat in sommige coupes bijna geheel in lymphoid weefsel is opgegaan. Dit vertoont hier zoowel den ovalen vorm als

ook de grootte van eene lymphklier. Een randsinus is echter niet aanwezig; echter zijn er wel meerdere vaatjes, uitsluitend met lymphocyten gevuld. In andere coupes zien we de uitbreiding in het vetweefsel.

In het overige vetweefsel bevindt zich geen lymphoid weefsel; het proces is beperkt tot dit ééne vetkwabje.

Resultaat van het eenvoudige blootleggen der klieren zonder exstirpatie.

Bij de drie dieren, bij welke alleen de lymphklieren blootgelegd, doch niet verwijderd waren, bleek na 14 dagen en 3 weken geen nieuwgevormd lymphoid weefsel aanwezig te zijn.

Normale dieren.

Evenmin kon ik bij vier niet geopereerde dieren in het vetweefsel, dat de lymphklieren omgaf, lymphoid weefsel ontdekken.

Resultaten van bovengenoemde experimenten.

Op de exstirpatie der lymphklieren volgde gedurende de eerste dagen eene acute ontsteking. We zagen talrijke polynucleaire leucocyten, zoowel in het exsudaat als te midden van het woekerende vet- en bindweefsel. Weldra nam het aantal dezer cellen af, terwijl steeds meer lymphocyten verschenen, welke meestal tusschen het granulatieweefsel diffuus verspreid lagen, of ook wel in meer dichte opeenhooping langs kleine vaatstammetjes aangetroffen werden. De vetcellen verloren haar vet en gingen over in fibroblasten; de aanname van eene zoogenoemde „endogene celvorming” steunden deze praeparaten niet (zie 4 dagen). Dit granulatiweefsel werd langzamerhand minder celrijk, de lymphocyten verdwenen gaandeweg, het bindweefsel werd meer fibrillair.

Maar naast deze gewone verschijnselen van wondgenezing zagen we bij alle dieren, met uitzondering van vier, reeds van den 5den dag af in het omgevende vetweefsel lymphoïde haarden optreden, uitgaande van de naaste omgeving van kleine vaatjes en ook van de bindweefselbegrenzing van de vetkwabjes. Dit lymphoïde weefsel, hetwelk van verschillende centra uit zich ontwikkelde, kwam met elkander in verbinding en verving het vetweefsel. Talrijke lymphvaten, meerendeels met lymphocyten gevuld, lagen te midden van deze lymphoïde formatie, welke in grootte, vorm en begrenzing reeds veel overeenkomst met eene lymphklier vertoonde. Opmerkelijk was, dat meestal in één vetkwabje, zelden in meer en ook dan steeds in één van deze in veel sterkere mate, dit lymphoïde weefsel verscheen. Het ontwikkelde zich altijd onafhankelijk van lymphklieren, steeds in vetweefsel, dat geen ontstekingsverschijnselen aanbood. Bij injectie van Oostindischen inkt in het bijbehorende lymphgebied bleek duidelijk, dat een dezer lymphoïde haarden (onderzocht na 18 dagen, *Cavia B*) een van de functies van eene lymphklier vervulde, namelijk opname van eene groote hoeveelheid corpusculaire elementen en wel in de cellen van het reticulum.

Verder zagen we bij enkele dieren op de plaats van operatie eene lymphklier liggen. Hoewel ik niet met absolute zekerheid kan uitsluiten, dat in het vetweefsel, hetwelk de lymphklieren omgaf, niet een klein kliertje kon zijn achtergebleven, dat tot eene grootere uitgroei, meen ik toch dat zich in één geval wel een opmerkelijk proces heeft afgespeeld (na 49 dagen, *Cavia B*). Zooals ik bij de beschrijving van dit praeparaat reeds meer uitvoerig vermeldde, was in een gedeelte van deze lymphklier eene structuur

aanwezig, welke in vele opzichten overeenkwam met den bouw van een er tegenaan gelegen vetkwabje, waarin eene nieuwvorming van lymphoid weefsel opgetreden was. Op sommige plaatsen ontbrak bij de lymphklier de kapsel en bestond er eene verbinding zoowel tusschen het lymphoide weefsel als tusschen de lymphbanen van klier en vetkwabje.

Een gedeelte van deze lymphklier beschouw ik dan ook als nieuwgevormd en ik acht het zeer waarschijnlijk, dat het geheele product ook als zoodanig moet opgevat worden; ik heb namelijk bij mijn onderzoek nooit gezien, dat eene lymphklier in het omgevende weefsel uitgroeide met doorbreking van den kapsel.

Afgezien van deze vondsten, heb ik geen producten aangetroffen, welke reeds met den naam van lymphklieren konden betiteld worden; ik geloof echter, dat bij proeven van langeren duur onder gunstige omstandigheden, wel degelijk eene nieuwvorming van klieren zou zijn bereikt.

Dat de door mij beschreven haarden van lymphoid weefsel geen ontstekingsinfiltraties zijn, blijkt wel uit het feit, dat in dit vetweefsel, zelfs in dat, hetwelk onmiddellijk aan het lymphoide weefsel grensde, geen spoor van ontsteking aanwezig was en dat het proces zich afspeelde buiten het eigenlijke terrein van de wonde, welke door granulatiweefsel gesloten werd; dat verder eene lymphklier, waarvan een gedeelte denzelfden bouw vertoonde als dit lymphoide weefsel, waarmede het in directen samenhang stond, niet in ontstoken toestand verkeerde.

Behalve in de omgeving van kleine vaatjes treedt het lymphoide weefsel óók op aan den wand der vetkwabjes.

Bij vier dieren kon ik geen nieuwvorming van lymphoid weefsel aantoonen. Misschien waren hier ongunstige omstandigheden in het spel. Twee van deze dieren waren te voren met zemelen ingespoten; één van deze alsmede het derde vertoonde eene acute ontsteking in het vetweefsel. Bij het vierde dier kon ik geen reden vinden, welke het uitblijven der nieuwvorming zou kunnen verklaren. Dat eene injectie met zemelen op zich zelf echter geen reden voor het uitblijven van eene lymphoïde woekering is, bewijst het praeparaat na 49 dagen *Cavia B.* Misschien speelde bij deze dieren het regeneratieve proces zich op een verder gelegen plek in het okselvet af.

Aangezien ik in 4 oksels van willekeurige dieren slechts gewone lymphklieren vond en bij 3 dieren, bij welke alleen de lymphklieren blootgelegd waren, geen spoor van nieuwvorming van lymphoid weefsel aantrof, meen ik het recht te hebben om de beschreven veranderingen toe te schrijven aan de verwijdering der lymphklieren.

Door dit onderzoek acht ik dan ook bewezen, dat zich na eene exstirpatie van lymphklieren in het omgevende vetweefsel lymphoid weefsel kan ontwikkelen, hetwelk tenminste één der functies van eene lymphklier (opname van corpusculaire elementen) kan vervullen. Het komt mij waarschijnlijk voor, dat uit dergelijk lymphoid weefsel eene lymphklier kan ontstaan; een voortgezet onderzoek, hetwelk het geheele axillaire vetweefsel betrof, zou noodig zijn om hieromtrent zekerheid te verkrijgen.

Vergelijken we deze resultaten met die, welke door andere schrijvers op grond van eigen onderzoek zijn verkregen, dan blijkt, dat de mijne in hoofdzaak overeen-

Vergelijking
van boven-
genoemde
resultaten

met onder-
zoekingen
van andere
schrijvers.

komen met die van BAYER ¹⁾. BAYER exstirpeerde bij honden lymphklieren uit den oksel (éénmaal uit de lies), injecteerde bij de meeste dieren, eenigen tijd na de operatie, zinnober en Oostindischen inkt in het tributaire gebied en onderzocht het operatieterrein na 18 dagen, 6 weken, 2 maanden en 4 maanden. In het vetweefsel, dat het litteken omgaf, kon hij duidelijk lymphoid weefsel aantoonen, waarvan het reticulum in „woekerend vetweefsel” overging. In enkele gevallen was reeds een volslagen lymphkliertje aanwezig.

Wat de ontwikkeling van lymphoid weefsel in het de wond omgevende vet betreft, ga ik geheel met BAYER mede; de „woekeringen” van het vetweefsel daarentegen heb ik in mijn praeparaten nooit gezien. Zijn beschrijvingen en afbeeldingen gelijken meer op eene ontsteking of op den eigenaardigen toestand, waarin het normale okselvet van muizen verkeert, zooals boven door mij werd beschreven. Het is mogelijk, dat bij zijne experimenten eene ontsteking aanwezig was tengevolge van de herhaalde injecties met inkt en zinnober.

De resultaten van MEYER ²⁾ en VECCHI ³⁾ zijn met die van BAYER en mij in strijd. De eerste exstirpeerde klieren uit het mesenterium en de kniekuil van honden en zag nooit eene regeneratie.

VECCHI verwijderde bij 7 honden, 15 konijnen en 12 caviae op verschillende plaatsen de lymphklieren en onderzocht de dieren na 12 tot 248 dagen. Nooit zag hij eene

¹⁾ Prager Zeitschr. f. Heilk., Bd. VI.

²⁾ Bulletin of the John Hopkins Hosp., Juni 1906, Vol. 17.

³⁾ Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd. 23, 1911.

ontwikkeling van iets, dat op lymphklierweefsel geleek. Daar dit mij zeer bevreemde, trachtte ik het afwijkend resultaat te verklaren uit de inrichting van zijne proeven of uit de wijze van onderzoek der praeparaten. Dit is mij ten deele gelukt.

In de eerste plaats zijne experimenten bij honden meer nauwkeurig beschouwende, blijkt, dat hij bij 6 honden de lymphoglandula poplitea verwijderde en bij 2 van deze dieren zelfs alle vet uit den kniekuil mee exstirpeerde; bij één hond nam hij eene klier weg, welke achter den musculus sternocleidomastoideus gelegen was. In 't geheel dus 7 proefdieren; van 2 wordt slechts een microscopisch onderzoek vermeld en dan nog beperkt tot het litteeken. Bij de overige 5 dieren wordt van een microscopisch onderzoek in 't geheel geen gewag gemaakt. Zoowel uit mijn onderzoek als uit dat van BAYER mogen we afleiden, dat juist een nauwkeurig microscopisch onderzoek van het aan het litteeken grenzende vetweefsel noodzakelijk is.

VECCHI neemt aan, dat de resultaten van BAYER het gevolg zijn van foutieve proefnemingen (onvolledige verwijdering van de lymphklieren) of van onnauwkeurige waarnemingen (verwarring van ontstekingsinfiltraties met nieuwvormingen). Hij heeft daartoe geenszins het recht, omdat hij de experimenten van BAYER niet onder dezelfde omstandigheden (injecties met Oostindischen inkt enz., exstirpatie van okselklieren bij honden) heeft herhaald. Wel zegt VECCHI, dat hij ook onder den invloed van injecties met Oostindischen inkt en andere stoffen na eene exstirpatie der klieren bij eenige dieren (welke diersoort staat niet opgegeven) geen ander gevolg kon constateeren dan zwelling

der oksel- en liesklieren, benevens vermeerderde ontsteking in het gebied van de wond. Men mag echter de vraag stellen welke klieren VECCHI dan bedoelt, daar hij zegt ze weggenomen te hebben. Verder betwijfel ik echter zeer of hij het omgevende vet (voor zoover nog aanwezig en niet bij de exstirpatie mee weggenomen) wel microscopisch heeft onderzocht. Het artikel van VECCHI is dienaangaande zeer onduidelijk en ik meen, dat hij niet het recht heeft om op grond van hetgeen hij in zijn artikel vermeldt, de resultaten van BAYER kortweg voor foutief te verklaren.

Vergelijken we nu de proeven van VECCHI met de mijne, dan blijken er meerdere punten van verschil te bestaan:

1^o. De onderzoekingen van VECCHI strekten zich over een langer tijdsverloop uit (248 dagen, de mijne 61 dagen).

2^o. Zijne proeven geschiedden in een ander lymphkliergebied en gedeeltelijk bij andere dieren.

3^o. Bij verscheiden dieren (10) nam hij ook alle vetweefsel weg.

Wat het eerste punt betreft zijn de resultaten tot en met 61 dagen wel met elkander te vergelijken; ook gedurende dit tijdperk verkrijgt VECCHI echter in 't geheel geen veranderingen, welke gelijken op eene ontwikkeling van lymphklierweefsel.

Wat het tweede punt aangaat, lijkt het mij vreemd, dat lymphkliergroepen, wat het regeneratievermogen betreft, verschil zouden aanbieden. Wel blijft het opvallend, dat BAYER en ik, die beide het terrein van den oksel kozen, positieve resultaten verkregen, terwijl MEYER en VECCHI, die andere kliergroepen exstirpeerden, geen regeneratie

zagen optreden. Aan het verschil in diersoort mag evenmin betekenis worden toegekend.

Wat het derde punt betreft: als ook alle vetweefsel verwijderd wordt, zijn natuurlijk veranderingen, zooals die bij de proeven van BAYER en mij juist in dat vetweefsel voorkwamen, uitgesloten. Ik wil niet ontkennen, dat fibrillair bindweefsel evengoed als vetweefsel in lymphoid weefsel zou kunnen overgaan [STÖHR¹⁾, GULLAND²⁾]; maar mijn onderzoek heeft mij geleerd, dat in jong bindweefsel (granulatieweefsel) nooit eene belangrijke nieuwvorming van lymphoid weefsel optreedt. Dit schijnt een minder geschikte bodem voor de ontwikkeling te zijn.

Dat de resultaten bij de proefdieren, bij welke alle vet weggenomen was, anders uitvielen, is dus volkomen verklaarbaar; waarom dit ook bij de andere het geval was, blijft onduidelijk.

VECCHI vermeldt bij zijne proefdieren nog kleine, tot het litteken beperkte infiltratiehaarden, bestaande uit leucocyten. Zulke beelden, welke ik ook in het gebied der jonge granulaties aantrof, zijn natuurlijk geheel iets anders dan de beschreven veranderingen in het vetweefsel.

Over de door VECCHI verrichte injecties met kleurstoffen, om de lymphbanen zichtbaar te maken, durf ik geen oordeel uit te spreken; zelf ik heb ze met dit doel nooit verricht.

Mijns inziens moet VECCHI òf zeer ongelukkig zijn geweest met zijn experimenten (bij 4 dieren kreeg ik zelf ook een negatief resultaat) òf te veel aandacht aan het litteken hebben geschonken, zoodat hij de omgeving heeft verwaarloosd.

1) Anatomischer Anzeiger, Bd. VI, 1891.

2) Journal of Path. and Bacteriol., 1894.

In ieder geval rechtvaardigt een positief resultaat mijne opvatting, dat zich regeneratieve processen kunnen afspelen, terwijl een negatief resultaat geen recht geeft tot de uitspraak, welke VECCHI zich veroorlooft, namelijk dat men het „als experimenteel duidelijk bewezen moet achten, dat na exstirpatie geen nieuwe klieren kunnen optreden.”

Ik blijf dus, ondanks de onderzoeken van VECCHI, de conclusie (bladz. 57) handhaven, namelijk *dat zich na eene exstirpatie van lymphklieren in het omgevende vetweefsel lymphoid weefsel kan ontwikkelen, dat tenminste één der functies van eene lymphklier kan vervullen.*

HOOFDSTUK IV

Het lag voor de hand om de in het eerste hoofdstuk beschreven nieuwvorming van lymphklieren te beschouwen als een gevolg van het carcinoom in het tributare gebied. Wanneer men naast een pathologischen toestand telkens producten aantreft, welke van den norm afwijken, is men geneigd om een zeker, zoo niet een oorzakelijk verband tusschen de eene en de andere afwijking aan te nemen. Evenals BAYER en RITTER schreef ik dan ook de oorzaak van deze nieuwvorming in laatste instantie aan het carcinoom toe. Toch achtte ik het niet overbodig het bewijs te leveren, dat zulk een oorzakelijk verband werkelijk bestond. Het eenvoudigste middel was wel om bij een aantal willekeurige cadavers de oksels te onderzoeken. Intusschen bestond toch altijd nog de mogelijkheid, dat een speciaal hierop gericht onderzoek feiten aan het licht zou kunnen brengen, welke een anderen kijk op deze quaestie zouden geven.

Bij 29 individuen, die in het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium alhier ter sectie kwamen, heb ik dan ook het lymphkliergebied van oksel en lies ten aanzien van de aanwezigheid van afwijkende lymphkliervormen onderzocht. Het onverwachte resultaat van dit onderzoek heb ik in de volgende bladzijden vermeld.

Onderzoek van vetweefsel en lymphklieren uit oksel en lies van willekeurige cadavers. Bij de volgende cadavers werden de lymphklieren met omgevend vet uit oksel en lies uitgenomen en macroscopisch onderzocht. Slechts wanneer de beelden zoo duidelijk waren, dat geen twijfel omtrent de aanwezigheid van vet in de klier kon bestaan, werden ze in het overzicht vermeld. Bij onderscheiden klieren werd ook het microscopische beeld onderzocht. Eene nauwkeurige opgave van het aantal aanwezige klieren heb ik niet gegeven; het zou een zeer tijdroovend werk geweest zijn, om ze te tellen, te meer omdat zonder microscopische controle van de als kleine kliertjes imponeerende knobbeltjes, geen juiste opgave gedaan kon worden. Bovendien wenschte ik de praeparaten van de lymphklieren zooveel mogelijk in samenhang met het omgevende vet te bewaren.

Het resultaat van mijn onderzoek heb ik in een tabel weergegeven. Met „tusschenvormen” worden lymphklieren met vetweefsel bedoeld, zooals in het eerste hoofdstuk beschreven zijn, met „knopvorming” de door HAMMER-SCHLAG beschreven vormen (zie bladz. 92).

Sectie.	Leeftijd.	Geslacht.	Diagnose.	Toestand van pannic. adiposus.	Oksel.	Lies.
No. 84	52 jr.	m.	glioma cerebri	—	talrijke kleine <i>tusschenvormen</i>	<i>dito</i> als oksel.
87	31 jr.	vr.	carcinoma uteri et vaginae	gering ontwikk.	naast normale klieren fraaie <i>tusschenvormen</i>	<i>dito</i> als oksel.
88	70 jr.	m.	ulcera cruris, erysipelas sanata	—	eenige normale klieren	<i>dito</i> als oksel.
89	70 jr.	m.	hypertrophia prostatae, cystitis, nephritis	gering ontwikk.	talrijke <i>tusschenvormen</i> , kleine	lies niet onderzocht.
90	60 jr.	m.	carcinoma ventriculi	gering ontwikk.	eenige <i>tusschenvormen</i>	<i>dito</i> als oksel.
91	32 jr.	vr.	haemorrhagia cerebri, sta- tus puerperalis	flink ontwikk.	eenige <i>tusschenvormen</i>	<i>dito</i> als oksel.
93	51 jr.	m.	sarcoma testis	gering ontwikk.	linker oksel enkele <i>tusschenvormen</i>	normale klieren, deels met sarcoometastasen.
94	27 jr.	m.	lymphosarcomatosis peri- tonei, pneumonia	vrij goed ontwikk.	normale klieren	<i>dito</i> als oksel.
95	22 jr.	vr.	eclampsia puerperalis	matig ontwikk.	talrijke <i>tusschenvormen</i>	<i>dito</i> als oksel.
97	52 jr.	m.	vitium cordis	goed ontwikk.	eenige <i>tusschenvormen</i>	<i>dito</i> als oksel.

Sectie.	Leeftijd.	Geslacht.	Diagnose.	Toestand van pannic. adiposus.	Oksel.	Lies.
No. 98	68 jr.	m.	carcinoma prostatae et brachii	matig ontwikk.	talrijke fraaie <i>tusschenvormen</i> , misschien ook knopvorming	<i>dito</i> als oksel.
100	1 jr.	vr.	cheilognathopalatoschisis	gering ontwikk.	in linker en rechter oksel 10 resp. 12 normale klieren; een paar klieraties doen denken aan knopvorming, hobbelige oppervlakte met diepe insnoeringen; één klieratie bevat <i>vet</i>	eenige normale klieren.
101	40 jr.	m.	oedema et hyperaemia cerebri	gering ontwikk.	in beide oksels heeft het vetweefsel eene vaste consistentie en bevat talrijke fibreuze strengen; talrijke kwabjes voelen vaster aan dan de rest; op doorsnee ziet men bijna uitsluitend <i>tusschenvormen</i> met zeer weinig lymphklierweefsel; bijna geen normale klieraties	talrijke <i>tusschenvormen</i> met meer lymphklierweefsel dan in de oksels; slechts een enkel normaal klieratie.
102	1 1/2 jr.	m.	pemphigus acutus	gering ontwikk.	talrijke normale klieraties	<i>dito</i> als oksel.
103	79 jr.	m.	hypertrophia prostatae, cystitis, nephritis	gering ontwikk.	geen enkele normale lymphklier. talrijke <i>tusschenvormen</i> , veel fibreus weefsel	slechts één normale klier, overigens <i>als oksel</i> .
104	22 jr.	m.	tbc. pulmonum	gering ontwikk.	talrijke lymphklieren, zeer verschillend in grootte, één <i>tusschenvorm</i> , één klier bezit een duidelijk uitspruitel	alle met elkander vergroeid, geen <i>tusschenvormen</i> , geen knopvorming.
105	43 jr.	m.	emphysema pulmonum, atheroma aortae, dementia paralytica	goed ontwikk.	geen enkele normale lymphklier; uitsluitend vetweefsel, waarvan de meeste kwabjes een dikke kapsel bezitten, waartegen meer of minder <i>lymphklierweefsel</i> gelegen is	<i>dito</i> als oksel.

Sectie.	Leeftijd.	Geslacht.	Diagnose.	Toestand van pannic. adiposus.	Oksel.	Lies.
Nr. 106	35 jr.	vr.	tbc. pulmonum	zeer gering ontwikk.	talrijke lymphklieren, één <i>tusschenvorm</i>	normale lymphklieren.
107	66 jr.	m.	pericarditis tuberculosa recens	goed ontwikk.	talrijke lymphklieren, geen knopvorming; geen tusschenvorm, meeste klieren bevatten tuberkels	talrijke lymphklieren, geen knopvorming, twee <i>tusschenvormen</i> , talrijke klieren zijn tuberkuleus.
108	34 jr.	vr.	tbc. pulmonum	gering ontwikk.	talrijke lymphklieren, grootendeels tuberkuleus; enkele <i>tusschenvormen</i> , geen knopvorming	normale klieren in gering aantal.
109	± 40 jr.	m.	vulnus cranii	matig ontwikk.	in één oksel twee fraaie <i>tusschenvormen</i> , geen knopvorming	weinige normale klieren.
110	11 jr.	vr.	tuberculosis miliaris	zeer gering ontwikk.	zeer talrijke kleine, vaste vetkwabjes, talrijke kleine lymphklieren; vaak niet uit te maken of men vet of lymphklieren voor zich heeft; één duidelijke <i>tusschenvorm</i> , geen knopvorming	geen tusschenvormen, weinig vetweefsel.
111	32 jr.	m.	scirrhus recti, tbc. pulmonum	goed ontwikk.	weinige lymphklieren, verscheidene <i>tusschenvormen</i> .	één groote tumormassa, waarin nog lymphklierrestes te herkennen zijn.
112	40 jr.	m.	carcinoma renis, hepatitis, pulmonum	zeer gering ontwikk.	geen tusschenvormen, geen knopvorming.	dito als oksel.

Sectie.	Leeftijd.	Geslacht.	Diagnose.	Toestand van pannic. adiposus.	Oksel.	Lies.
No. 113	31 jr.	vr.	nephritis, nephrolithiasis	gering ontwikk.	weinige lymphklieren, kleine en groote; een deel der klieren duidelijk <i>tusschen-vorm</i>	<i>dito</i> als oksel.
114	85 jr.	m.	hernia incarcerata	matig ontwikk.	weinige kleine lymphklieren	van lymphklieren weinig te zien, slechts één normale; overigens alle <i>tusschenvormen</i> in groot aantal
115	40 jr.	m.	inflammatio phlegmonosa regionis axillaris sin.	gering ontwikk.	links: veretterde klieren rechts: meest kleine lymphklieren, een enkele grotere; <i>tusschenvormen</i>	gering aantal lymphklieren.
116	50 jr.	m.	tbc. pulmonum et intestini	zeer gering ontwikk.	veel lymphklieren, groot en klein, bijna alle <i>met vetweefsel</i>	weinige lymphklieren, bijna alle <i>met vetweefsel</i>
117	19 jr.	m.	tbc. pulmonum, peritonei, intestini tenus	weinig ontwikk.	weinig klierpjes, in één oksel lymphklieren met uitspruitsels, twee <i>tusschenvormen</i>	gering aantal lymphklieren, geen tusschenvorm, geen knopvorming.

De als tusschenvormen aangeduide lymphklierformaties kwamen in bouw geheel overeen met de bij carcinomen van de mamma beschrevene. Alleen trof ik meermalen bij deze producten eene hyaliene en fibreuze degeneratie van het bindweefsel aan, eene afwijking, welke bij de klieren, die in het eerste hoofdstuk beschreven zijn, zelden voorkwam.

Uit bovenstaand overzicht blijkt wel ten duidelijkste, dat de beschreven abnormale vormen van lymphklieren zeer frequent voorkomen en dat hun een specifiek karakter met betrekking tot carcinomen of sarcomen in 't geheel niet toekomt, evenmin ten opzichte van eene algemeene adipositas (RIBBERT, BORST).

Het aantal onderzochte gevallen is veel te klein om een invloed van leeftijd, geslacht of voedingstoestand te kunnen constateeren; we mogen alleen zeggen, dat ze op iederen leeftijd, bij mannelijk en vrouwelijk geslacht, bij vette en magere individuen voorkomen.

Welke beteekenis moet nu aan deze elementen toegekend worden?

In het eerste hoofdstuk heb ik er reeds op gewezen, dat het onmogelijk is uit den bouw van deze producten af te leiden of het lymphklieren in wording of in teruggang zijn. In het lymphklierweefsel vonden we niet constant veranderingen, welke op eene progressie of regressie wezen, evenmin in het vetweefsel. In de bij carcinomen van de mamma waargenomen gevallen, mochten we echter uit verschillende feiten, o.a. dat er eene vermeerdering van lymphklieren geconstateerd was en dat na exstirpatie

Beteekenis
van boven-
genoemde
lymphoïde
organen.

der lymphklieren zulke organen optraden, afleiden, dat de bedoelde producten lymphklieren in ontwikkeling waren.

Mogen we daarom alle zoodanig gevormde lymphklieren beschouwen als nieuwe formaties, moeten we in casu de in de tabel aangehaalde lymphklieren alle als nieuw-gevormde opvatten? Ik geloof het niet; het is niet aan-nemelijk, dat bij al deze individuen voor den dood eene vermeerdering van lymphklieren plaats vond. Als het proces zoo geregeld voorkwam, tot welk eene enorme vermeerdering zou het dan wel gedurende het geheele leven van een individu moeten leiden!

We weten verder, dat eene vermindering van het aantal lymphklieren geregeld voorkomt; bij oude personen is het aantal lymphklieren gemiddeld veel kleiner dan bij jonge individuen [BARTELS ¹⁾].

De bouw van deze producten pleit er geenszins tegen, dat ze lymphklieren zouden zijn, welke in vetweefsel overgaan; we weten ook, dat lymphoid weefsel ²⁾ en het daarmede verwante roode beenmerg ³⁾ zich in vet kunnen omvormen; we kunnen aan *déze* klieren herhaaldelijk degeneratieve verschijnselen waarnemen als hyaliene en fibreuze degeneratie.

Al deze gegevens pleiten er voor, dat een deel van deze klieren mag opgevat worden als lymphklieren, welke in vetweefsel overgaan.

In de litteratuur heb ik geen experimenteele onderzoekingen vermeld gevonden, waardoor het directe bewijs

1) Das Lymphgefäßsystem, p. 81.

2) ZIEGLER, Allg. Path. und Path. Anat., I, 1906, p. 333.

3) JACKSON, Archiv f. mikr. Anat., 1904.

geleverd werd, dat eene woekering van vetweefsel eenerzijds of eene atrophie van lymphklieren anderzijds tot eene vorming van meergenoemde producten leidde.

Desniettegenstaande is de meening bij patholoog-anatomen vrij algemeen, dat lymphklieren op de bedoelde wijze kunnen verdwijnen om over te gaan in vetweefsel, blijkens de volgende aanhalingen:

FREY ¹⁾ beschouwt het optreden van vet, dat waarschijnlijk door de bindweefselcellen werd opgenomen, als eene ouderdomsmetamorphose der lymphklieren.

ZACHAROFF ²⁾ beschrijft de omvorming van lymphklieren in vet- en bindweefsel als een gewoon ouderdomsverschijnsel.

Naar aanleiding van de meening van ASKANAZY ³⁾, die de ontwikkeling van lipomen met lymphklieren in verband brengt, omdat hij in die gezwollen lymphklierresten, als door mij beschreven, aantrof, schrijft BORST ⁴⁾ in eene kritiek ongeveer het volgende: het lymphklierweefsel is teruggedrongen door eene excessieve woekering van het hilusvet, gelijk hij (BORST) zulks dikwijls bij algemeene adipositas kon waarnemen.

RIBBERT ⁵⁾ beschouwt de door ASKANAZY beschreven vetophooping ook als lipomatose, een proces, dat volgens hem dikwijls bij lymphklieren wordt aangetroffen. In zijn *Lehrbuch der allg. Path. und path. Anat.*, 1908, p. 406,

1) Histologie und Histochemie, 1870, p. 414. Das Mikroskop, 1881, p. 267.

2) Dissertatie. St. Petersburg 1891 (geciteerd door *Firleiewitch*, Zeitschr. f. Biologie, 1906).

3) Virchows Archiv, 1899.

4) Die Lehre von den Geschwülsten, 1902, p. 138.

5) Geschwülstlehre, 1904, p. 131.

beeldt hij eene atrophische lymphklier af, welke geheel overeenkomt met de producten, die ik in het vetweefsel van oksel en lies vond.

ZIEGLER ¹⁾ vermeldt, dat de lymphatische elementen bij sterke atrophie verdwijnen en het resteerende bindweefsel zich van uit den hilus in vet omvormt.

Het is ook mijne overtuiging, dat deze lymphoide organen voor een groot deel niet anders zijn dan lymphklieren, welke eene regressieve metamorfose hebben ondergaan.

Om nu ten aanzien van de juistheid dezer opvatting tot meer zekerheid te komen, heb ik met behulp van bijzondere technische methoden een nader onderzoek ingesteld. Ik trachtte hierdoor een inzicht te krijgen in de wijze waarop deze teruggang plaats vond; in 't bijzonder onderzocht ik welke cellen een rol spelen bij den overgang van lymphoid in vetweefsel.

Het bleek mij, dat daarvoor allereerst noodig was een speciaal onderzoek naar den bouw van het reticulum van de lymphklieren en van deze lymphoide organen. Het eerste gedeelte van de volgende beschrijvingen is dan ook daaraan gewijd. Hierop volgt eene beschrijving van de wijze, waarop het vet optreedt in de cellen van deze lymphklieren en hoe de overgang van lymphoid tot vetweefsel plaats vindt.

Techniek.

Door het groote materiaal, dat mij nu ter beschikking stond, was ik in de gelegenheid om meer kleur- en behandelingsmethoden toe te passen. Het was mij vroeger nooit gelukt om bevredigende ijscoupes

¹⁾ Allg. Path. und path. Anat., II, 1906, p. 135.

te maken en deze met vetkleurstoffen te behandelen. De reactie met osmiumzuur was niet voldoende scherp en verhinderde tevens eene goede kern- en protoplasmaintinctie, zoodat ik, na talrijke mislukte pogingen, daarvan afzag.

Ik slaagde er nu in om ijscoupes te verkrijgen, welke ik met Sudan III voor vetkleuring, met vezelkleurstoffen, en volgens mechanische methoden behandelde om den bouw van het reticulair weefsel na te gaan.

De behandeling was als volgt:

Fixeeren in formaline 5 %, 24 uren; snijden met het ijsmicrotoom, kleuren der coupes volgens de gewijzigde Mallory-tinctie (bladz. 11) zonder differentieeren in alcohol, doch onmiddellijk overbrengen in water en daarna insluiten in verdunde glycerine. De kernen worden hierbij ook blauw, doch zijn duidelijk en scherp geteekend.

Een deel der praeparaten werd in eene verzadigde, gefiltreerde oplossing van Sudan III in alcohol 70 % gekleurd gedurende één uur, snel uitgespoeld in alcohol 70 %, daarna in water overgebracht en nu òf met haematoxyline van Böhmer òf volgens de gewijzigde Mallory-methode nagekleurd.

Het bleek al spoedig, dat voor de bestudeering van het reticulnm het beste resultaat werd verkregen met de coupes, welke niet bijzonder voorzichtig behandeld waren; in deze waren namelijk talrijke lymphocyten uit het praeparaat losgeraakt en kwam het reticulum fraai te voorschijn. Om dit nog duidelijker zichtbaar te maken, werd het, onder een dekglasje gelegen praeparaat, door het eenigen tijd zachtjes te bekloppen met een glazen staafje of een ander voorwerp, nog meer van lymphocyten bevrijd. Deze behandelingswijze leverde veel betere resultaten op dan het zoogenaamde uitpenseelen, waardoor gewoonlijk tevens de vetdruppels uit de cellen uittraden en zich over de geheele coupe verspreidden. Ook waar geen vetkleuring was toegepast, bleek de eerste methode verkieselijk.

Ook werden eenige normale lymphklieren op de beschreven wijze behandeld.

Deze praeparaten zijn duurzaam; althans kon ik na eenige maanden noch in de vet- en kernkleuring, noch in het protoplasma en de vezels eenige verandering bespeuren.

In het volgende worden niet de afzonderlijke praeparaten beschreven, maar zullen de bijzonderheden, aan talrijke praeparaten van lymphklieren en „tusschenvormen” waargenomen, tot een geheel worden samengevoegd.

Onderzoek
betreffende
den bouw
van het
reticulum

van lymph-
klieren en
boven-
genoemde
lymphoïde
organen.

Dit onderzoek gaf mij, in verband met de studie der litteratuur, eene voorstelling van den bouw der lymphklieren van den mensch, welke eenigszins van de gewone afwijkt.

Op sommige plaatsen wordt een deel van de bindweefselvezels van den kapsel tot de, tusschen het lymphklierweefsel gelegen, trabekels. Deze vezels stralen soms penselvormig uiteen; we zien dan afzonderlijke fijne vezeltjes, welke, dwars door den lymphsinus verloopend, zich tot in de follikels laten vervolgen. In de follikels verdeelen ze zich verder, verbinden zich met andere vezeltjes en vormen zodoende het reticulaire netwerk van den follikel. In de sinus wordt ook een netwerk gevormd, dat ruimer is dan dat der follikels; een onderscheid in den aard van het reticulum van sinus en follikel bestaat niet. Evenmin blijkt er eene scherpe scheiding tusschen sinus en follikels te bestaan; eene doorlopende endotheelbekleeding van den wand der lymphsinus is niet aanwezig. In omgekeerde richting vinden we dus in het midden van de follikels een netwerk van de bekende fijne vezeltjes, welke één of meer lymphocyten binnen hunne mazen bevatten; deze fijne vezeltjes vereenigen zich meer naar de peripherie, voor een gedeelte tot dikkere bundeltjes, welke, hoewel ze uit meerdere dunnere bestaan, zich dan meestal als één vezel voordoen. Deze vezeltjes, steeds dikker wordende door opname van andere, gaan door den lymphsinus heen naar de trabekels en den kapsel toe. Een ander gedeelte van de fijnere vezeltjes gaat, zonder zich met andere te vereenigen, direct door de lymphsinus heen naar de trabekels en den kapsel toe. In deze laatste loopen ze eerst nog een eindweegs evenwijdig en van elkander gescheiden;

daarna versmelten ze echter tot de dikke bindweefselvezels van kapsel en trabekels.

We zouden kunnen zeggen, dat het vezelsysteem van de lymphklieren bestaat uit een ontelbaar aantal zeer fijne, met elkander samenhangende vezeltjes, welke een netwerk vormen. De mazen van dit net zijn in het centrum der follikels rond, veelhoekig, ovaal; aan de peripherie van de follikels zijn ze langwerpig, doch smal. Meer naar buiten, in het gebied van den lymphsinus, worden ze plotseling veel grooter, terwijl aan de uiterste peripherie de mazen geheel verdwijnen, doordat de vezels alle tegen elkander liggen en dus den kapsel vormen. Doordat in follikels en sinus de vezeltjes gedeeltelijk versmelten, ontstaan ook hier dikkere bundels.

Tegen de vezeltjes liggen overal meer of minder langwerpige kernen, omgeven door protoplasma, dat dikwijls de geheele vezel omsluit. In het gebied van den lymphsinus is dit het duidelijkst zichtbaar; in de follikels ontbreken deze cellen echter niet, doch worden ze daar meeren-deels aan het oog onttrokken door de lymphocyten; ook vallen ze daar minder op, daar ze kleiner zijn dan de cellen in den sinus. Zijn echter de lymphocyten uit het praeparaat verwijderd, dan ziet men ook in de follikels zeer duidelijk het netwerk van cellen en vezels.

Op plaatsen, waar de reticulumvezels samenkomen en als evenwijdige bundels den kapsel gaan vormen, liggen de kernen nog duidelijk tegen de vezels aan en zelfs waar geen afzonderlijke vezels meer te herkennen zijn, vindt men in de dikke bundels (kapsel en trabekels) talrijke kernen, welke in uiterlijk geheel overeenkomen met die, welke tegen de reticulumvezels aanliggen.

Verder dient omtrent het verloop der vezels nog te worden vermeld, dat ze in het gebied der kiemcentra zeer fijn zijn, terwijl de mazen aldaar zeer ruim zijn. Grenzende aan de kiemcentra loopen de vezels in de follikels nagenoeg evenwijdig en concentrisch en zijn zij vrij dicht op elkan- der gelegen; de afstand tusschen deze vezels is meestal gelijk aan de dikte van één lymphocyt. In de peripheere gedeelten van de follikels, tegen den lymphsinus aan, loopen de vezels dikwijls een eindweegs evenwijdig met de richting van den lymphsinus. De buitenste vezel vormt dan als 't ware de grens tusschen follikel en lymphsinus. Zijn dan langwerpige kernen tegen deze vezel aangelegen, dan krijgt men den indruk van eene endotheelbekleding. Deze buitenste vezels zijn ook dikwijls iets dikker dan de meer centraalwaarts gelegene en geven daardoor ook meer den indruk van eene scheiding tusschen follikel en sinus; ook zijn de mazen van het net hier kleiner.

Het reticulum der lymphklieren is in den aanvang cellu- lair, de vezeltjes treden secundair op, in of buiten het protoplasma van de, onderling als een netwerk samen- hangende, vertakte cellen. In jonge lymphklieren en in de jongste gedeelten van de nieuwgevormde lymphklieren zijn de vezeltjes fijn en dun, langzamerhand worden ze dikker en treedt het protoplasma, en daarmee het cellulaire karakter, op den achtergrond. De cellulaire oorsprong van het reticulum blijft steeds het duidelijkst in de lymphsinus, misschien ook in de kiemcentra, waar we talrijke groote cellen vinden en zeer weinige en dan nog fijne vezeltjes. Ik acht het niet uitgesloten, dat de hier aanwezige cellen, welke meestal als de oorsprongscellen van de lymphocyten beschouwd worden, tot de reticulumcellen behooren, welke

hier in een jeugdigen staat verkeeren. Dat lymphocyten uit deze cellen ontstaan, zooals FLEMMING en, in navolging van hem, vele histologen aannemen, heb ik nooit waargenomen.

De hier geschilderde bouw van eene lymphklier wijkt in eenige opzichten belangrijk af van dien, welke in de leerboeken der histologie gegeven wordt.

Het voornaamste verschil is gelegen in de opvatting over den bouw van het reticulaire weefsel en den bouw van den lymphsinus.

Geruimen tijd werd het reticulaire weefsel beschouwd als een netwerk van stervormige, anastomoseerende cellen ¹⁾, totdat door BIZZOZERO en RANVIER eene andere opvatting gegeven werd, welke weldra algemeen ingang vond; volgens hen zou namelijk het reticulum uit fijne bindweefselvezels bestaan, tegen welke slechts hier en daar vertakte cellen zouden aanliggen. Zij grondde deze meening op de resultaten, welke zij met nieuwe onderzoekingsmethoden verkregen, namelijk met de zoogenoemde „schud-” en „penseelmethode”. HOYER, HOEHL en SPALTEHOLZ verkregen door de zoogenoemde „tryptische” behandeling eveneens een van cellen ontdaan reticulum van vezels, welke zich voordeden als eene voortzetting van het fibrillaire bindweefsel uit de omgeving.

Ook STÖHR ²⁾ en GULLAND ³⁾ verdedigen deze laatste opvatting op grond van het ontstaan van adenoid weefsel uit fibrillair bindweefsel door invasie van lymphocyten.

Ik geloof dat noch de eene, noch de andere opvatting in staat is om de gegeven feiten voldoende te verklaren.

1) Voor litteratuur zie KOELLIKER, Handbuch der Gewebelehre.

2) Anatomischer Anzeiger, Bd. VI, 1891.

3) Journal of Path. and Bacteriol., 1894.

Men staat voor de moeilijkheid, dat de opvatting, volgens welke aan het reticulum eene zuivere celnaatuur wordt toegerekend, niet voldoende rekening houdt met de aanwezigheid van talrijke vezels; dat de meening, als zou het reticulum alleen uit vezels zijn opgebouwd, slechts één bepaalde wijze van ontstaan van het reticulaire weefsel verklaart, namelijk die uit fibrillair bindweefsel door opsplijting en dat ze ons geheel in den steek laat bij de verklaring van de ontwikkeling van het reticulaire weefsel van lymphklieren, waar in jeugdigen toestand, zooals bij embryonen van mensch en varken, op geenerlei wijze vezels aantoonbaar zijn, doch alleen een netwerk van talrijke vertakte, anastomoseerende cellen aangetroffen wordt.

Mijn meening is, dat in den beginne het reticulum uitsluitend uit anastomoseerende bindweefselcellen bestaat, dat echter later uit deze cellen, zij het intra- of extracellulair, vezels ontstaan, welke hetzelfde verloop hebben als de oorspronkelijke celnetten. Langzamerhand treden, evenals in het fibrillaire bindweefsel, de cellen op den achtergrond en blijft dan schijnbaar alleen een vezelnet over, waartegen hier en daar eene cel gelegen is. Bij de minste irritatie echter, bij lichte graden van ontsteking, zien we, evenals in het gewone bindweefsel, wederom talrijke cellen optreden en komt de celnaatuur weer boven.

Het feit, dat reticulair uit fibrillair bindweefsel ontstaat, is met deze opvatting niet in strijd; het is eene omvorming in eene periode, waarin het celkarakter van het fibrillaire bindweefsel reeds grootendeels verloren gegaan was.

De strenge scheiding tusschen reticulair en fibrillair bindweefsel is mijns inziens niet altijd vol te houden. Het bindweefsel van den kapsel en van de trabekels, hetwelk toch

gewoonlijk tot het fibrillaire bindweefsel gerekend wordt, blijkt te bestaan uit talloze fijne fibrillen, welke binnen in de lymphklier doordringen en, daar aangekomen, toch zonder twijfel tot het reticulaire bindweefsel mogen gerekend worden.

MALL wil het reticulaire bindweefsel als een weefsel sui generis opvatten; de gronden, welke hij hiervoor aanvoert, hebben mij niet kunnen overtuigen; in de handboeken over weefselleer van KOELLIKER en PEKELHARING wordt deze meening dan ook niet gedeeld.

Ook omtrent den bouw van het reticulum in de lymphsinus en de hierin meestal zoo duidelijk zichtbare cellen, heerscht verschil van meening. Terwijl de meeste onderzoekers, in navolging van RANVIER, deze cellen opvatten als endotheelcellen, en wel op grond van kleuringen met zilvernitraat en haren samenhang met de endotheelcellen van de lymphvaten, welke in de sinus uitmonden, willen echter andere onderzoekers ze beschouwen als bindweefselcellen. RIBBERT ¹⁾ heeft getracht tweeërlei cellen te onderscheiden, bindweefsel- en endotheelcellen; latere onderzoekers hebben hem niet nagevolgd. Ik vermoed, dat RIBBERT zijne meening vooral op redeneering gegrond heeft en daarna getracht heeft de verschillende soorten cellen morphologisch tegenover elkaar te stellen. Het is mij niet mogelijk geweest om het onderscheid, waarop hij heeft gewezen, te ontdekken. Wel verschillen soms de kernen, welke aan de knooppunten der vezels gelegen zijn en die, volgens hem, bindweefselcellen zouden zijn, in vorm van de andere cellen, doch dit schijnt mij afhankelijk te zijn van de plaatsing tusschen meerdere vezels in.

¹⁾ Zieglers Beiträge, Bd. VI.

Ook is het lang niet altijd het geval, dat de vorm van de cellen, welke langs de vezels liggen, afwijkt van die, welke aan de knooppunten liggen.

Men schijnt het er dan ook vrij algemeen over eens te zijn, dat alle hier aanwezige cellen, behoudens de lymphocyten, tot één soort gerekend moeten worden. Terwijl nu echter sommige onderzoekers meenen, dat het dan zonder twijfel bindweefselcellen moeten zijn, meenen anderen, dat ze slechts als endotheelcellen kunnen opgevat worden. Het volgende moge ten bewijze strekken:

Volgens STÖHR ¹⁾ zou het endotheel, dat alle sinus bekleedt, tevens de reticulumcellen leveren, waaruit later bindweefselfibrillen kunnen ontstaan. Hij veronderstelt zelfs, dat het endotheel bij de vorming der reticulumcellen verbruikt zou kunnen worden en dat daardoor de sinus hun gesloten wand zouden verliezen en de lympe door deze openingen heen de mazen van het adenoïde weefsel zou „durchtränken”.

SCZYMONOWICZ ²⁾ echter vat al deze cellen, in navolging van THOMÉ ³⁾ als bindweefselcellen op.

Zooals ik boven reeds opmerkte, heb ik in mijn praeparaten nooit een duidelijk morphologisch onderscheid kunnen ontdekken tusschen de boven bedoelde endotheel- en bindweefselcellen. Ik meen dan ook, dat we slechts met één soort cellen te doen hebben, welke verschillende namen hebben gekregen, omdat ze zich in verschillenden vorm kunnen voordoen.

¹⁾ Lehrbuch der Histologie, 1910.

²⁾ Lehrbuch der Histologie, 1909.

³⁾ Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch., 1902.

Indien men echter een scherp onderscheid wil maken tusschen endotheel- en bindweefselcellen, tot de eerste alleen de cellen rekent, welke in één laag den binnenwand van holten bekleeden, en tot de laatste de cellen, welke bindweefselvezels vormen, dan verdienen de reticulumcellen in den lymphsinus mijns inziens den naam bindweefselcellen.

De ontwikkeling van vezels, welke samenhangen met de bindweefselvezels in kapsel en follikels, de vorming van een netwerk van anastomoseerende cellen, zijn eigenschappen, welke endotheelcellen in bovenbedoelden zin niet hebben. Het eenige bezwaar, dat men hiertegen zou kunnen aanvoeren, is, dat RANVIER en anderen tegen de vezels cellen aantoonden, welke eene voortzetting waren van de endotheelbekleeding der lymphvaten. Deze samenhang met de endotheelcellen der lymphbanen stempelt evenwel de cellen der sinus niet tot endotheelcellen. Indien namelijk een met endotheel bekleed vat zich uitstort in, of ontspringt uit eene ruimte in het bindweefsel, dan behoeven daarom toch de cellen, welke den wand van deze ruimte vormen, nog geen endotheelcellen te zijn. Zelf heb ik in de experimenten bij caviae (bladz. 51) herhaaldelijk een overgang kunnen waarnemen van endotheelbuizen, zelfs van een lymphsinus met reticulum, in weefselspleten welke gevormd werden door de cellen en vezels van het reticulum van lymphoid weefsel. Wanneer, zooals hier in de lymphklieren, deze cellen eigenschappen hebben, welke we juist bij de cellen der bindweefselgroep in bovengenoemden zin kennen, dan dienen we ze ook hiertoe te rekenen.

Acht men echter eene scherpe scheiding tusschen endotheel- en bindweefselcellen niet mogelijk, beschouwt men het

endotheel niet als eene afzonderlijke groep cellen, maar neemt men aan, dat bindweefselcellen kunnen overgaan in endotheelcellen en dat omgekeerd endotheelcellen onder bepaalde omstandigheden vezels kunnen vormen (als bijvoorbeeld in het peritoneum of in de dura), dan vervalt het bovengenoemde bezwaar geheel en is alleen de plaats, welke de cellen innemen, beslissend voor den te kiezen naam.

De boven gegeven voorstelling van den bouw van het reticulum komt in vele opzichten overeen met die, welke THOMÉ ¹⁾ op grond van zijn onderzoekingen geeft. In zijn artikel vindt men ook een uitvoerig overzicht van de verschillende opvattingen over de structuur van het reticulum in lymphklieren.

Weg van
den lymph-
stroom.

Hoe hebben we ons nu bij den boven beschreven bouw van de lymphklier den weg van den lymphstroom te denken?

Uit de vasa afferentia, die den kapsel doorboren, treedt de lymphe in de ruimten van het reticulaire bindweefsel. In het gebied van den sinus zijn de mazen zeer wijd en wegens het geringe aantal lymphocyten nagenoeg leeg; dit zal dus voornamelijk de weg zijn, waarlangs de lymphe zich naar den hilus begeeft. Tevens zal, daar de follikels naar buiten niet geheel zijn afgesloten, de lymphe toegang hebben tot de fijne mazen van deze elementen. Zoo wordt het ook begrijpelijk, hoe de lymphocyten van de follikels uit in de lymphaan komen; eene endotheelbekleding behoeft dan niet gepasseerd te worden door de lymphocyten. Tevens is het begrijpelijk, hoe bij injecties, bijvoorbeeld met Oostindischen

¹⁾ Jenaische Zeitschr. f. Naturw., 1902.

inkt, de injectiestof niet alleen in den randsinus, maar ook in de follikels gevonden wordt, hetgeen ik zelf meermalen waarnam. Dat de pigmentophooping, welke men in de lymphklieren zoo vaak in de follikels aantreft, altijd door phagocyten zouden aangevoerd zijn, lijkt mij onwaarschijnlijk. Bij eene injectie met eene kleurstof vult zich dikwijls het gebied der follikels en mergstrengen [zie ook BARTELS ¹⁾]. En dit is ook begrijpelijk, omdat men nooit in doorsneden iets ziet van een vlies, dat de follikels van de lymphsinus zou scheiden; bij de verschillende doorsneden ziet men op de grens tusschen follikels en sinus slechts een meer of minder breedte, soms onderbroken lijn of ook wel bij de tangentiale coupes van de follikels eene ophooping van lymphocyten, gelegen te midden van een reticulum, terwijl reeds bij kleine bloed- en lymphvaatjes op lengtedoorsneden herhaaldelijk een vliesje zichtbaar is.

Bovenstaande beschouwingen over den bouw van lymphklieren, in 't bijzonder van het daarin aanwezige reticulum, heb ik laten voorafgaan aan de beschrijving van het onderzoek betreffende het optreden van vet in de lymphklieren. Zooals zal blijken, treedt juist het vet op in de cellen van het reticulum, waarvan boven sprake was.

Nader
onderzoek
betreffende
het verband
tusschen
vetcellen en
lymphoid
weefsel.

Techniek.

Gecombineerde kleuring van Sudan III met Mallory, gevolgd door verwijdering der lymphocyten (zie bladz. 73). Zodoende bereikte ik eene gecombineerde kleuring van de vetdruppels en van het reticulaire weefsel, terwijl de lymphocyten hier en daar grootendeels uit het praeparaat verwijderd waren, zoodat zij de waarneming van het reticulaire

¹⁾ Das Lymphgefäßsystem, fig. 19.

weefsel niet stoorden. Hoewel de kleuring volgens Mallory niet zoo scherp was als na eene differentieering met alcohol en aniline-xylool, bleek toch op de meeste plaatsen eene scherpe tinctie van de fijne fibrillen aanwezig te zijn.

De microscopische beelden van deze praeparaten komen nagenoeg overeen met die van de in Hoofdstuk I beschreven producten.

Op plaatsen, waar de lymphocyten verwijderd zijn en alleen het reticulum overgebleven is, kan men zeer duidelijk waarnemen, dat de vetdruppels gelegen zijn in cellen, welke in onmiddellijk verband met de vezels staan. De kleinste vetdruppels zijn gelegen in de cellen van het reticulum, welker protoplasma toegenomen is, terwijl de vezels minder duidelijk zichtbaar zijn (zie figuur 5).

Langzamerhand wordt de vetdruppel grooter; hij is dan door een ring van protoplasma omgeven, waarin netten van fijne draden aanwezig zijn, welke door versmelting tot eene homogene membraan zich tot den wand van de vetcel omvormen. In het eigenlijke vetweefsel, op eenigen afstand van het lymphoïde weefsel, vindt men in de vetcellen bijna geen protoplasma meer, maar wordt de vetdruppel omgeven door deze homogene membraan.

Liggen te midden van het lymphoïde weefsel meer vetcellen bijeen, dan zijn deze, wanneer ze in ontwikkeling verkeerden, onderling verbonden door protoplasma; zijn de vetcellen echter grooter, dan ziet men deze verbindingen niet meer en liggen de vetcellen, evenals in het gewone vetweefsel, los tegen elkander.

De kernen der vetcellen in de overgangszone zijn gewoonlijk iets grooter dan die van het reticulum; bij de kleinere vetcellen gelijken ze nog volkomen op die van het reticulum.

De „vacuole” in de kern der vetcellen is door Sudan oranje gekleurd en moet dus als vetdruppel opgevat worden; meermalen zien we, dat deze vetdruppel eerder optreedt dan die in het protoplasma.

Zelden treft men meer dan één kern in een cel aan.

In het protoplasma ziet men zelden meer dan één vetdruppel, welke dan steeds naast de kern gelegen is. Alleen in de kleinste vetcellen zijn soms een groot aantal druppeltjes ter grootte van een kernlichaampje door het protoplasma verspreid.

Deze ontwikkeling van vetweefsel ziet men in de follikels en mergstrengen alsook in de lymphsinus, den kapsel en de trabekels.

De reticulumcel komt eerst in een meer protoplasmatisch stadium, hetwelk in dien toestand in staat is om vet op te nemen en zich om te vormen in vetcel.

Het reticulaire bindweefsel van de lymphklieren gaat dus over in vetweefsel.

De groote overeenstemming in structuur van deze praeparaten met die, welke in het eerste hoofdstuk als nieuwgevormde lymphklieren beschreven zijn, in 't bijzonder de aanwezigheid van de ook daar waargenomen netvormige structuur van de vetcelwanden en de vermeerdering van het protoplasma der vetcellen op plaatsen, waar ze in contact zijn met het lymphoide weefsel, geeft ons het recht om aan te nemen, dat het proces daar in omgekeerde volgorde verloopt, dat dus het reticulaire bindweefsel van de lymphklieren ontstaat uit het vetweefsel.

In de litteratuur komt, voor zoover ik zulks heb kunnen na gaan, geen onderzoek voor, hetwelk de studie van deze om-

vorming van lymphoid in vetweefsel en omgekeerd ten doel had. Wel trof ik bij ZIEGLER de volgende opmerking aan: „bij atrophie vormt zich het bindweefsel van uit den hilus in vetweefsel om; lymphoid weefsel gaat na het verdwijnen der lymphatische elementen in vetweefsel over door opname van vet in de steuncellen” ¹⁾).

Ook ondergaat het reticulaire bindweefsel in andere organen eene analoge metamorphose; zoo heeft bij de omvorming van rood tot geel beenmerg de opname van vet plaats in de cellen van het reticulum, zoodat zij overgaan tot vetcellen; bij een teruggang tot rood merg verliezen de vetcellen haar vet en worden wederom tot reticulumcellen [JACKSON ²⁾].

De nauwe betrekking, welke tusschen lymphklieren en lymphoid weefsel eenerzijds en vetweefsel anderzijds bestaat, blijkt ook uit de wijze, waarop zich nieuwe lymphklieren vormen. In één vetkwabje treedt het lymphklierweefsel op en dit eene kwabje wordt in zijn geheel tot een lymphkliertje; soms geschiedt dit aan enkele tegelijk; er laten zich dus in het vetweefsel morphologisch territoria onderscheiden, welke in hun geheel tot lymphoide organen worden. Iets dergelijks zagen we na de exstirpatie van lymphklieren; niet op willekeurige plaatsen in het vetweefsel, maar in een bepaald, scherp begrensde gebied vond de ontwikkeling van lymphoid weefsel plaats. Ook bij muizen (zie bladz. 30) bleek soms een omschreven gedeelte van het axillaire vetweefsel vervangen te zijn door lymphoid weefsel.

¹⁾ Allg. Path. und path. Anat., I, 1906, p. 333; II, 1906, p. 135.

²⁾ Archiv f. mikr. Anat., 1904.

Bovenstaande onderzoeken en overwegingen geven ons het recht aan te nemen, *dat het reticulaire weefsel van lymphklieren door opname van vet kan overgaan in vetweefsel en dat omgekeerd het reticulaire weefsel van lymphklieren uit vetweefsel kan ontstaan.*

Resultaat
van boven-
staande
onder-
zoeken.

HOOFDSTUK V

In de voorgaande hoofdstukken heb ik eene beschrijving gegeven van de door mij verrichte histologische en experimenteele onderzoekingen. Ik achtte het wenschelijk om in onmiddellijke aansluiting aan de beschrijving eene bespreking van de resultaten en van enkele zich aanbiedende quaesties te laten volgen. In dit hoofdstuk wil ik de verschillende processen van regeneratie, nieuwvorming en atrophie meer in onderling verband bespreken en vergelijken met de meeningen van andere onderzoekers.

Nieuwvorming van lymphklieren.

Alle onderzoekers, die zich met dit onderwerp hebben bezig gehouden, zijn het eens, dat eene vermeerdering van lymphklieren in het postembryonale leven voorkomt. Maar hoe deze vermeerdering tot stand komt, is een punt van groot verschil. Hierover bestaan drie opvattingen:

1. de klieren ontstaan uit vetweefsel;
2. zij ontstaan uit aanwezige lymphklieren door deeling of afsnoering;
3. zij ontwikkelen zich uit overgebleven embryonale elementen.

ad 1. Ontstaan van nieuwe lymphklieren uit vetweefsel.

Ik wil beginnen met nog eens in korte trekken de ontwikkeling van nieuwe klieren te schetsen, zooals ik die op grond van mijn onderzoek meen te moeten opvatten.

In het vetweefsel, hetwelk eene bepaalde groep lymphklieren omgeeft, treedt in een, door bindweefsel ten opzichte van de omgeving begrensd vetkwabje, lymphoid weefsel op, het eerst aan de concave vlakke van dat bindweefsel en dikwijls in de omgeving van kleine vaatjes. Bij verdere ontwikkeling versmelten deze haarden met elkander. Zoodra eene zekere hoeveelheid lymphoid weefsel aanwezig is, treden ook lymphsinus op met een duidelijk reticulum en komt het tot de vorming van follikels en mergstrengen, soms reeds van kiemcentra. Zoowel lymphsinus als lymphoid weefsel breiden zich steeds verder in het vetweefsel uit, beide komen overal in directe aanraking met de vetcellen. Ten slotte is het geheele gebied van een vetkwabje, soms van twee of meer naast elkander gelegene, in lymphklierweefsel opgegaan. Het bindweefsel van den kapsel neemt toe en breidt zich soms ook in het vetweefsel uit, meestal gevolgd, zelden voorafgegaan door lymphoid weefsel. De trabekels ontstaan gedeeltelijk uit aanwezig bindweefsel, gedeeltelijk worden ze nieuwgevormd. De lymphsinus ontstaan voor het grootste gedeelte door uiteenwijken van de cellen van het bindweefsel of van het vetweefsel; het is ook mogelijk dat een ander gedeelte zijn oorsprong neemt uit reeds aanwezige lymphvaten; een uitgroeien van sprieten, zooals we dat voor de vorming van nieuwe bloedvaten kennen, heb ik nooit kunnen ontdekken. Het lymphoide weefsel zelf ontstaat doordat de

vetcellen haar vet verliezen en overgaan tot bindweefselcellen, welke een netwerk gaan vormen, waarin het steeds en meestal onmiddellijk, tot de vorming van vezels komt. Over de bron der lymphocyten durf ik geen oordeel uitspreken, hoewel ik er voortdurend de aandacht op gevestigd hield bij de talrijke praeparaten, welke ik onderzocht. Zoowel voor een plaatselijk ontstaan als voor een herkomst van buitenaf zouden argumenten zijn aan te voeren.

Zeer opmerkelijk is de groote gelijkenis van deze beelden in hun eerste stadia met die, welke optraden na eene exstirpatie van lymphklieren bij caviae. Evenals daar, was het proces ook hier beperkt tot enkele vetkwabjes; het lymphoïde weefsel trad in beide gevallen op aan de concave vlakte van het begrenzend bindweefsel en in de omgeving van kleine vaatjes. In geen der onderzochte gevallen was een samenhang met lymphklieren te ontdekken; bij de caviae kon hiervan geen sprake zijn, omdat de lymphklieren verwijderd waren; bij den mensch scheidde dikwijls eene dikke vetlaag, waarin geen spoor van lymphoïd weefsel aanwezig was, deze producten van soortgelijke formaties of van gewone lymphklieren. Deze groote overeenkomst in ontwikkeling steunt niet alleen de opvatting, dat de beschreven ophooping van lymphoïd weefsel, welke na eene exstirpatie optreedt, de plaats vervangt van de weggenomen lymphklieren, maar ook de meening, dat de nieuwvorming van lymphklieren bij den mensch plaats heeft zonder samenhang met, en dus onafhankelijk van aanwezige lymphklieren. Met het gezegde komt geheel overeen de waarneming van RITTER, die na exstirpatie van alle carcinomateuze, gezwollen en normale lymphklieren met okselvet, bij een recidiveerend carcinoom dezelfde onvolkomen lymphklieren zag ontstaan.

De hier boven beschreven wijze van ontwikkeling van lymphklieren uit vetweefsel komt overeen met die, welke door BAYER ¹⁾ gegeven is. Over het optreden van lymphoid weefsel in de omgeving van kleine vaatjes spreekt BAYER echter niet; het grootste verschil tusschen onze opvattingen betreft echter de ontwikkeling van het reticulum. BAYER kwam tot de conclusie, dat de vetcellen zouden overgaan in het reticulum der lymphklieren. Volgens hem neemt het protoplasma van al deze vetcellen toe en vormt een netwerk, waarin talrijke kleine vetdruppels gelegen zijn, welke ontstaan zijn door verdeeling van den vroegeren grooten vetdruppel. BAYER meende nu, dat dit netwerk van protoplasma, na verdwijning der vetdruppels, tot het reticulum der lymphklier werd.

Vergelijking
van boven-
genoemde
resultaten
met
gegevens
in de
litteratuur.

Volgens mijne meening echter verliezen de vetcellen langzamerhand haar vet en wordt iedere vetcel tot eene bindweefselcel van het reticulum. De ruimten tusschen de reticulumcellen, waarin de lymphocyten liggen, zijn de spleten, welke normaliter ook in vetweefsel aanwezig zijn tusschen de verschillende cellen (bijvoorbeeld bij oedeem duidelijk zichtbaar). Volgens BAYER zouden deze ruimten de plaatsen zijn, waar in vetweefsel het vet gelegen was, dus *intracellulaire* ruimten, volgens mijne opvatting zijn het *intercellulaire* ruimten.

Ik heb in mijn praeparaten de beelden, zooals BAYER beschrijft, nooit anders gezien dan bij ontstekingen of bij mislukte praeparaten, waaruit het water bij het insluiten in paraffine of canadabalsem niet voldoende verwijderd was en fijne waterdruppeltjes de plaats van het vet innamen.

1) Prager Zeitschr. f. Heilk., Bd. VI, VII en XII.
Langenbecks Archiv f. klin. Chir., Bd. 49.

ad 2. Ontstaan van nieuwe lymphklieren uit reeds aanwezige door deeling of afsplitsing.

Op deze, nader te beschrijven wijze van nieuwvorming van lymphklieren werd in 1908 door HAMMERSCHLAG ¹⁾ de aandacht gevestigd. Voor korten tijd beschreef ook VECCHI ²⁾ eene vermeerdering van lymphklieren langs dezen weg op grond van experimenteele onderzoekingen.

HAMMERSCHLAG geeft eene beschrijving van eene reeks merkwaardige vormen van lymphklieren, voornamelijk bij tuberkuleuze lymphadenitis. Het waren groote en kleine klieren met aanhangsels en knoppen, waardoor de klieren eigenaardig vervormd waren. Verder kon hij constateeren, dat bij talrijke klieren eene splijting van de kliersubstantie door strooken bind- en vetweefsel, welke van den hilus uitgingen, aanwezig was. Volgens hem leidde dit tot eene vermeerdering van het aantal klieren.

Ik wil eene vermeerdering van lymphklieren langs dezen weg geenszins ontkennen; onder de in het vierde hoofdstuk beschreven praeparaten trof ik meermalen de beelden aan, welke HAMMERSCHLAG beschrijft; ook bij carcinomen van de mamma heb ik ze gevonden. Intusschen zou ik er in de eerste plaats op willen wijzen, dat mijn materiaal mij leerde, dat ze niet dikwijls voorkomen, en in de tweede plaats, dat bij tuberkulose eene versmelting van naburige klieren geen zeldzaamheid is. Het komt mij voor, dat deze klieren dan ook dikwijls door eene versmelting ontstaan zijn.

VECCHI verkreeg door herhaalde inspuitingen met karmijn eene woekering, voornamelijk van de peripheere ge-

¹⁾ Virchows Archiv, Bd. 194.

²⁾ Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd. 23.

deelten van de lymphklieren, welke begon in de follikels, die naar buiten uitgroeïend „Zapfen und Knospen bilden, welche in das periglanduläre Bindegewebe emporragen. Unter der Wirkung wiederholter Reize nehmen diese Knospen an Volumen zu und werden immer mehr unabhängig von der Mutterdrüse, bis sie sich schliesslich von derselben trennen und sich als Tochterdrüsen gänzlich individualisieren”. Bovendien kon hij eene vorming van bindweefsel-schotten waarnemen, welke van den hilus uitgingen, zoodat de klier in deelen werd gesplitst.

Zulk eene wijze van nieuwvorming van lymphklieren wijkt belangrijk af van die, welke in het vetweefsel haren oorsprong heeft. Bij de beschrijving van mijne praeparaten heb ik er telkens den nadruk op gelegd, dat de lymphoïde organen niet in verbinding stonden met volslagen lymphklieren en dat het lymphoïde weefsel over eene meer of minder groote uitgestrektheid onmiddellijk in het vetweefsel overging en hiervan niet door een bindweefselkapsel gescheiden was. De door HAMMERSCHLAG beschreven uitspruitsels en knoppen waren echter steeds van het omgevende vet gescheiden door eene meer of minder duidelijke uitstulping van den bindweefselkapsel der lymphklier. Ook in de boven aangehaalde regels van VECCHI ligt hetzelfde opgesloten; ik heb in de schetsjes van VECCHI ook geene gelijkenis kunnen ontdekken met de door mij beschreven nieuwgevormde klieren. Zijne teekeningen komen geheel overeen met de beelden van HAMMERSCHLAG; deze hebben echter niets gemeen met de nieuwvorming uit vetweefsel.

HAMMERSCHLAG zelf ontkent de ontwikkeling van nieuwe lymphklieren uit vetweefsel bij carcinoma mammae niet,

maar beweert, dat deze van de door hem waargenomene verschilt.

VECCHI echter komt tot eene andere conclusie. Hoewel zijn onderzoek alleen experimenten bij dieren omvatte, menschelijk materiaal hem niet ter beschikking stond en hij nooit de door BAYER voor het eerst beschreven nieuwvorming van klieren uit vetweefsel in microscopische praeparaten schijnt gezien te hebben, matigt hij zich toch een oordeel aan en wijst zelfs geheel deze wijze van nieuwvorming af. VECCHI beweert, dat hij bij zijne experimenteel veranderde klieren geheel dezelfde beelden verkreeg, welke RITTER in zijne studie over nieuwvorming van lymphklieren bij carcinoma mammae afbeeldt. Men ziet daar namelijk in het, de lymphklieren omgevende vetweefsel ophooping van lymphoid weefsel in halvemaan-, nier- vorm enz. Deze figuren hebben echter uitsluitend betrekking op doorsneden van macroscopische praeparaten, welke misschien soms eene oppervlakkige gelijkenis met de door VECCHI bedoelde lymphklieren hebben, maar daarvan microscopisch totaal verschillen. Als VECCHI dan ook zegt, dat hij, op grond van zijne waarnemingen, nog geene omvorming van vetweefsel in lymphadenoid weefsel aanneemt, gelijk RITTER doet, heeft hij volkomen gelijk en ik geloof dan ook niet, dat iemand op grond van de argumenten van VECCHI een dergelijken overgang zou hebben verdedigd.

ad 3. Ontstaan van nieuwe lymphklieren uit overgebleven kiemen uit de embryonale periode.

Op eene geheel andere wijze van ontstaan van nieuwe

lymphklieren wordt door BARTELS ¹⁾ en GULLAND ²⁾ gewezen. Door hen wordt namelijk eene ontwikkeling uit zoogenoemde embryonale „Anlagen” mogelijk geacht. Ik zal deze opvatting eenigszins uitvoerig bespreken, omdat ze tevens de gelegenheid aanbiedt de ontwikkeling uit het vetweefsel te vergelijken met die in het embryonale leven. Een beknopt overzicht van de embryologische onderzoekingen betreffende lymphklieren moge voorafgaan.

In het *Handbuch der Entwicklungslehre der Wirbeltiere* van HERTWIG wordt over de ontwikkeling der lymphklieren weinig gezegd. De volgende beschrijvingen zijn dan ook ontleend aan tijdschriftartikelen, waarin verschillende meeningen uitgesproken worden.

In hoofdzaak heb ik mij gehouden aan KLING ¹⁾, die de ontwikkeling van lymphklieren nauwkeurig beschrijft.

Volgens KLING nu ontwikkelt zich eerst een plexus van lymphvaten in het gebied van den oksel; daarna treedt op verschillende plaatsen binnen in dit netwerk een differentiatieproces op, dat leidt tot het ontstaan van eenige cellen bloedvaatrijke gedeelten, welke elk wederom, door het ingroeien van lymphvaten uit de omgeving, in meer kleinere gedeelten gesplitst worden. Deze „spezielle Lymphdrüsenanlagen”, de latere lymphklieren, bestaan uit eene compacte celmassa, die door een dichten plexus van lymphvaten omgeven is. Door vergrooting en samenvloeiing van deze lymphvaten ontstaat een sinus, welke het er binnen gelegen celrijke gebied scheidt van den bindweefselkapsel,

¹⁾ Das Lymphgefäßssystem, p. 83.

²⁾ Journal of Path. and Bacteriol., 1894.

welke ongeveer gelijktijdig uit het omgevende mesenchym gevormd wordt; alleen aan den hilus behoudt de plexus zijn oorspronkelijk karakter; daar versmelten de lymphvaten niet. In het centrale celrijke gebied bevinden zich in den beginne geen lymphbanen. Later dringen hierin echter van uit den hilus talrijke lymphvaten binnen, waarvan enkele de onder den kapsel gelegen randsinus bereiken en zodoende het klierparenchym splitsen in follikels en mergstrengen. De lymphsinus in de klier zijn dus oorspronkelijk gewone lymphvaten, waarin secundair de reticulumcellen optreden, welke in den beginne protoplasmatisch zijn en eerst later fibrillen vormen.

Hoewel de onderzoekingen uit de laatste jaren in hoofdzaak met elkander overeenkomen, loopen toch de meeningen omtrent den fijneren bouw der lymphklieren nog ver uiteen. Terwijl KLING de lymphvaten van buiten af in het klierparenchym laat binnendringen, ontstaan deze volgens GULLAND¹⁾ zelfstandig binnen in de klier door verwijding van praeëxisterende bindweefselruimten en treden ze pas secundair in verbinding met de lymphvaten aan hilus en peripherie.

De sinus, welke de trabekels begeleiden, zijn volgens KLING van uit den hilus binnengedrongen; GULLAND meent, dat deze sinus instulpingen zijn van den randsinus, welke, evenals corresponderende instulpingen van den bindweefselkapsel, secundair in de kliersubstantie worden opgenomen en dan daar de sinus en de trabekels vormen.

De trabekels zijn volgens KLING deels resten van reeds in het eerste stadium aanwezig bindweefsel, voor een

¹⁾ Journal of Path. and Bacteriol., 1894.

ander deel treden ze later op. Ook volgens CHIEVITZ ¹⁾ en CONIL ²⁾ treden de trabekels secundair op.

Ook over het reticulaire weefsel in follikels en mergstrengen heerscht verschil van meening; RANVIER ³⁾ beschouwt dit als de overblijfsels van de wanden van een groot aantal lymphvaten, welke gedeeltelijk met elkander versmolten zijn en meent, dat de endotheelcellen dier lymphvaten de bekleedende cellen van het reticulum zijn. Volgens CONIL ontstaat het reticulaire weefsel doordat embryonale cellen de vezels van het aanwezige bindweefsel door hun groei doen uiteenwijken, zoodat dit bindweefsel dan tot het reticulaire bindweefsel wordt omgevormd.

GULLAND laat de lymphocyten uit de bloed- en lymphvaten uittreden en meent dat deze cellen door hare bewegingen de vezels van het bindweefsel uiteendringen en zoo een fijn netwerk doen ontstaan. Ook SERTOLI ⁴⁾ gelooft, dat de lymphcellen de elementen van het grondweefsel doen uiteenwijken; CHIEVITZ denkt, dat de reticulumcellen ontstaan door uitgroeien van reeds vroeg aanwezige cellen; KLING vat het reticulum op als anastomoseerende cellen, waarin later fibrillen kunnen optreden.

In de lymphsinus treden de reticulumcellen volgens de meeste onderzoekers secundair op en worden dan afgeleid van de endotheelcellen, welke de lymphsinus bekleeden.

De oudere onderzoekingen zijn voor het begrip van de ontwikkeling der lymphklieren van weinig belang; daarom blijven deze onvermeld.

1) Archiv f. Anat. und Phys., Anat. Abt., 1881.

2) Thèse de Bordeaux, 1890.

3) C. R. de l' Acad. de Sciences, Paris 1896.

4) Sitzungsber. der Wiener Akad. der Wissensch., Bd. 54, 1866.

We zien dus, dat reeds in de allereerste stadia van de ontwikkeling der lymphklieren celrijke gedeelten aanwezig zijn, welke rondom door een lymphsinus en ook reeds spoedig door een kapsel omgeven zijn, zoodat de klieren ten opzichte van de omgeving reeds van den beginne af duidelijk begrensd zijn en ook in hare verdere ontwikkeling eene zekere zelfstandigheid behouden; de vergrooting en verdere differentiatie tot de elementen van de volslagen lymphklier geschiedt binnen deze begrenzing. Het naburige weefsel mag misschien terzijde gedrukt worden door de groeiende klier, het wordt er niet in opgenomen en levert geen bouwstoffen.

Het verschil tusschen dezen ontwikkelingsmodus en dien van de klieren in het postembryonale leven is zoo groot, dat het mij niet mogelijk geweest is eene analogie te ontdekken. We moeten het voorloopig wel als een merkwaardig feit beschouwen, dat eenzelfde orgaan op twee geheel verschillende wijzen kan gevormd worden.

**Beteekenis
van deze
embryonale
„Anlagen”.**

Gesteld nu, dat we te midden van het vetweefsel, dat eene groep lymphklieren omgeeft, ophooping van lymphoid weefsel aantreffen, omgeven door een lymphsinus, dus elementen, welke met de op een primitieven trap van ontwikkeling staande lymphklieren mochten gelijkgesteld worden, dan ligt het toch voor de hand om aan te nemen, dat deze embryonale organen zich ook postembryonaal op dezelfde wijze tot lymphklieren zouden ontwikkelen als in het intrauterine leven geschiedt. Ik heb onder mijne praeparaten nooit een beeld gevonden, dat ik als een overgang van deze embryonale klieren tot de beschreven nieuwvormingen van lymphklieren uit vetweefsel kon beschouwen.

Maar ook deze primitieve klieren zelf heb ik zelden gezien. Ik wil dan ook volstrekt niet ontkennen, dat ze bij het volwassen individu voorkomen; verschillende schrijvers hebben ze ook vermeld, bijvoorbeeld STILES ¹⁾, die ze in het axillaire vetweefsel beschrijft; SCHIEFFERDECKER ²⁾, die te midden van het vetweefsel in den sulcus bicipitalis, waar normaliter geen lymphklieren voorkomen, kleine lymphfollikels aantrof, omgeven door een sinus en kapsel; verder zijn ze beschreven door BARTELS ²⁾ en FROHSE ²⁾, die zulke organen aantreffen bij den oorsprong van de arteria recurrens ulnaris.

Maar ik kan niet nalaten er op te wijzen, dat in deze beide laatste gevallen met de aanname van embryonale kiemen nog geen voldoende verklaring gegeven is. De elementen zijn hier toch gelegen op plaatsen, waar ook in het embryonale leven geen klieren worden aangelegd; tenminste de bovengenoemde embryologen vermelden deze plaatsen niet. Gaat men dus deze klieren als resten uit de ontwikkelingsperiode beschouwen, dan verplaatst men de moeilijkheid.

Al zie ik er ook geen bezwaar in om aan te nemen, dat uit dusdanig gebouwde „kliertjes” bij het volwassen individu lymphklieren zouden kunnen ontstaan, toch meen ik wel het recht te hebben om deze ontwikkeling als eene geheel andere te beschouwen dan die uit het vetweefsel.

Op bladzijde 21 heb ik nog de vraag gesteld, of de **Resultaat**
vermeerdering van lymphklieren bij carcinoma mammae **van het**

¹⁾ Edinburgh medical Journal, Bd. 37 en 38.

²⁾ BARTELS, Das Lymphgefäßsystem, p. 83.

onderzoek
betreffende
nieuwvor-
ming van
lymphklier-
en uit vet-
weefsel.

misschien ook op eene andere wijze zou kunnen geschieden dan aldaar beschreven werd, en of het vetweefsel, dat in deze lymphklieren voorkomt, *toch* als een teeken van regressie moest worden opgevat. Aan de reeds aldaar genoemde argumenten, die pleiten voor eene ontwikkeling uit het vetweefsel, wil ik hier, aan het slot van de beschrijving van de verschillende wijzen, waarop eene lymphkliervermeerdering kan tot stand komen, nog een paar gronden toevoegen, welke de opvatting steunen, dat deze lymphklieren niet in teruggang verkeerden.

Vooreerst zou het toch al heel merkwaardig zijn, dat naast eene sterke vermeerdering van lymphklieren *terzelfder tijd* eene sterke degeneratie plaats vond; want, dat het geen producten zijn, welke in rust verkeerden en gedurende het geheele leven als zoodanig blijven bestaan, weten we uit de waarnemingen van RITTER, die meermalen aan eene patient eene vergrooting van deze klieren kon constateeren en ook na exstirpatie van het okselvet met alle lymphklieren, deze producten zag terugkeeren.

In de tweede plaats worden in dit lymphoïde weefsel herhaaldelijk kiemcentra aangetroffen, hetgeen er toch voor pleit, dat we niet met eene regressie te doen hebben.

En ten derde: wanneer de door mij beschreven producten geen nieuwvormingen waren, dan zouden voor een optreden van nieuwe klieren alleen knopvorming en deeling van aanwezige klieren en een ontstaan uit embryonale kiemen in aanmerking komen.

De eerste wijze van vorming trof ik bij carcinomen van de mamma zoo zelden aan, dat ze onmogelijk het groote aantal klieren zou kunnen verklaren. De tweede wijze van vorming veronderstelt, dat in het embryonale leven primitieve

kliertjes gevormd zijn, welke op dat ontwikkelingsstadium zijn blijven staan. Het aantal postembryonaal verschijnende klieren zou dan nooit groter kunnen worden dan dat, hetwelk eenmaal aangelegd was. Dat echter, bijvoorbeeld in het axillaire gebied, 40 en meer klieren bij het embryo aangelegd zouden worden, schijnt mij, afgaande op de desbetreffende embryologische onderzoekingen, zeer onwaarschijnlijk.

Uit de voorgaande mededeelingen en beschouwingen meen ik de volgende conclusie te mogen trekken:

Eene vermeerdering der lymphklieren in het postembryonale leven treedt herhaaldelijk op. Naast eene ontwikkeling uit embryonale kiemen of aanwezige lymphklieren, ontstaat een groot aantal onafhankelijk van eenig lymphklierweefsel in het vetweefsel. Dit laatste levert het bindweefselsysteem der lymphklier.

Op de voor de hand liggende vraag of nu ook overal, waar vetweefsel aanwezig is, dus ook buiten de bekende gebieden waar lymphklieren aangetroffen worden, nieuwe lymphklieren zouden kunnen ontstaan, durf ik geen beslist antwoord te geven. Tot dusver heeft men wel lymphklieren aangetoond in het vetweefsel, dat niet tot de gewone regionnaire gebieden behoort, zoo bijvoorbeeld HEIN en FROHSE ¹⁾, die bij een aneurysma arteriovenosum aan den onderarm 6 lymphklieren aantroffen, gelegen langs de arteriae radialis en ulnaris; zoo BARTELS ¹⁾, die in den sulcus bicipitalis medialis talrijke lymphklieren vond. Maar toch lagen ze steeds in de onmiddellijke na-

Kunnen
overal in
vetweefsel
lymphklieren
ontstaan?

¹⁾ BARTELS, Das Lymphfässsystem, p. 83.

bijheid van grootere lymphvaten. Of de aanwezigheid van deze lymphvaten echter eene onmisbare voorwaarde voor haar ontstaan is, heb ik niet kunnen uitmaken. De mogelijkheid bestaat nog altijd, dat de kleine, in het vet verloopende lymphvaatjes, deze functie, zoo ze mocht bestaan, zouden kunnen overnemen. Ik wil deze mogelijkheid geenszins uitsluiten, daar BORCHARDT ¹⁾ onder de huid, in het subcutane vet, waar geen groote lymphvaten verlieden, lymphfollikels met kiemcentra gevonden heeft, welke ook in pathologische gevallen, zoo bijvoorbeeld door ALBRECHT ²⁾ bij lymphangiëktasieën zijn aangetoond. In het beenmerg van kinderen, met of zonder algemeene vermeerdering van lymphoid weefsel, en voornamelijk bij rhachitische kinderen, beschrijft OEHME ³⁾ talrijke lymphfollikels. Misschien zullen speciale onderzoekingen nog wel op andere plaatsen lymphklieren aantoonen dan waar ze tot dusverre aangetroffen zijn.

Dat echter wel lymphoid weefsel uit vetweefsel kan ontstaan op andere plaatsen dan in de omgeving van groote lymphbanen, blijkt wel uit de aanwezigheid van lymphoid weefsel aan den rand van carcinomen, welke in vetweefsel gelegen zijn.

Naast de beteekenis, welke het vetweefsel bezit als beschuttend weefsel, als eenvoudige aanvullingsmassa en als reservedepot van vet, kunnen we dus nog eene andere belangrijke functie noemen, welke zich anatomisch in zijne omvorming tot lymphoid weefsel uit.

¹⁾ Frankfurter Zeitschr. f. Path., 1911.

²⁾ Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 86.

³⁾ Münchener med. Wochenschr., 1909, p. 446.

Regeneratie van lymphklieren.

In het vierde hoofdstuk kon ik uit microscopische praeparaten, die met eene vetkleurstof behandeld waren, afleiden, dat lymphoid weefsel uit vetweefsel kan ontstaan door omvorming van de vetcellen tot de cellen van het reticulum. Aangezien de ontwikkeling van het lymphoide weefsel na exstirpatie van lymphklieren op geheel analoge wijze plaats vindt als de ontwikkeling van het lymphoide weefsel bij de nieuwvorming van lymphklieren bij den mensch, meen ik het recht te hebben de vetcellen ook hier als de bron van het reticulaire bindweefsel te beschouwen.

De onderzoekingen, welke betrekking hebben op de regeneratie van lymphklieren, zijn in het derde hoofdstuk reeds uitvoerig besproken. Ik kan hier dus volstaan met het weergeven van de conclusie, die nú luidt:

Na eene exstirpatie van lymphklieren kan zich in het omgevende vetweefsel lymphoid weefsel ontwikkelen, dat tenminste één der functies van eene lymphklier kan vervullen en dat verder kan medewerken tot de vergrooting van eene aanwezige lymphklier. Het vetweefsel levert het bindweefselsysteem van het lymphoide weefsel.

Atrophie van lymphklieren. Overeenkomst tusschen de processen van nieuwvorming en atrophie.

In het vierde hoofdstuk heb ik trachten aan te toonen, dat lymphklieren in toestand van regressie konden overgaan in vetweefsel. Hoewel het mij niet gelukte om daarvoor het directe bewijs te leveren, meen ik toch aangetoond te hebben, dat er talrijke feiten zijn, welke sterk voor deze opvatting pleiten.

Brengen we dit in verband met de onderzoekingen over

de nieuwvorming van lymphklieren uit vetweefsel, waar we geheel dezelfde beelden zagen, dan worden we gedrongen tot de opvatting, dat de ontwikkeling en het verdwijnen van lymphklieren processen zijn, welke geheel denzelfden weg volgen, maar in tegengestelde richting verlopen. In het eerste geval ontwikkelt zich uit het vetweefsel het bindweefselsysteem van de lymphklier, in het andere geval nemen de cellen van het reticulaire bindweefsel der lymphklieren vet op en worden gaandeweg tot vetweefsel. Het nauwe verband, dat dit onderzoek herhaaldelijk tusschen vetweefsel en lymphoid weefsel aanwees, komt bij deze opvatting ook geheel tot zijn recht.

Het proces is bijvoorbeeld te vergelijken met den overgang van het lymphoïde beenmerg in vetmerg, dat omgekeerd zich weer in rood beenmerg kan omvormen. De reticulumcellen gaan door opname van vet over in vetcellen, het proces kan ook in tegengestelde richting verlopen.

Men kan dus lymphklieren beschouwen als meer of minder labiele organen, welke onder den invloed van bepaalde prikkels zich kunnen ontwikkelen om later weder te verdwijnen.

Oorzaken voor het ontstaan van nieuwe lymphklieren en lymphoid weefsel.

Ik geloof niet, dat het mogelijk is om de oorzaken voor het ontstaan van lymphklieren ook maar eenigszins volledig op te geven, evenmin als de oorzaken voor de vermeerdering van het lymphoïde weefsel in 't algemeen. Als momenten, welke eene groote rol spelen, moeten genoemd worden de exstirpatie van klieren, de aanwezigheid van pathologische processen in het tribulaire gebied, zooals

maligne tumoren, ontstekingsprocessen, misschien ook de functie van bepaalde organen als mamma ¹⁾ en darmkanaal ²⁾. Hiermede hebben we echter slechts enkele begunstigende omstandigheden genoemd; voor de gevallen van zoo-genoemde lymphatische constitutie, de vermeederde ontwikkeling van lymphoid weefsel bij pathologische toestanden van de glandula thyreoidea ³⁾, voor de meer of minder groote hoeveelheid lymphoid weefsel in de verschillende slijmvliezen, in de speekselklieren, in lever, nieren enz. zijn de oorzaken nog geheel of grootendeels onbekend, al hebben ook talrijke interessante vondsten hierover meer licht verspreid ⁴⁾.

— — — — —

1) STILES, Edinburgh medical Journal, 1893, p. 33.

2) FIRLEIEWITCH, Zeitschr. f. Biologie, 1906, p. 45.

3) TH. KOCHER, Langenbecks Archiv, Bd. 69.

ALB. KOCHER, Langenbecks Archiv, Bd. 92.

4) PEKELHARING, Geneesk. Bladen, Bd. I.

VERBETERING

Bladz. 50, regel 8 v. o. lees: De lympho- en phagocyten in deze sinus zijn enz.

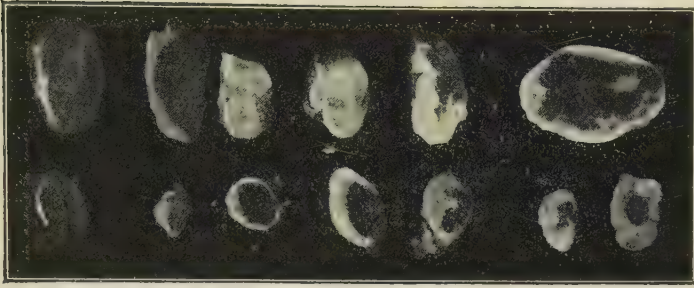


Fig. 1.

Coupes van ongewone vormen van lymphklieren.

De licht gekleurde gedeelten bestaan uit lymphoid weefsel; het donker getinte is vetweefsel.



Fig. 2.

Coupe van een lymphoid orgaan uit den oksel bij een carcinoma mammae, gedeeltelijk schematisch.

Uitloopers van het lymphoide weefsel en van de lymphsinus te midden van vetweefsel,

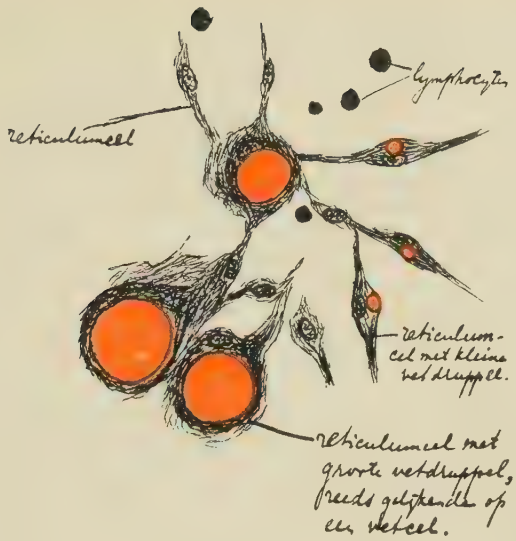


Fig. 5.

Overgang van de reticulumcellen van het lymphoïde weefsel in vetcellen.

Sommige reticulumcellen gelijken reeds veel op vetcellen, andere bevatten nog slechts kleine vetdruppels.

STELLINGEN

I.

Na de geboorte kunnen nieuwe lymphklieren ontstaan, onafhankelijk van reeds aanwezige.

II.

VECCHI beweert ten onrechte, dat regeneratie van lymphklieren onmogelijk is.

III.

Als bij lip- en tongcarinomen lymphklieren aan den hals worden verwijderd, behoort ook de glandula submaxillaris te worden weggenomen.

IV.

Voor operaties aan de hypophysis volg men altijd den transsphenoidalen weg.

V.

Het maken van eene zoogenaamde sapheno-femorale anastomose (Langenbecks Archiv f. klin. Chir., Bd. 95) ter behandeling van varices moet worden afgekeurd.

VI.

Voor het opwekken van een pneumothorax, ter behandeling van longtuberculose, is de punctiemethode te verkiezen boven de incisiemethode van BRAUER.

VII.

Asthma bronchiale is niet het gevolg van spasmus der bronchiaalspieren.

VIII.

Ten onrechte wordt aangenomen, dat trauma het optreden van keratitis parenchymatosa kan bevorderen.

IX.

Ten onrechte beweert SÉRÉGE (*Comptes rendus hebdomadaires des séances de la Soc. de Biologie*, 1907), dat in de vena portae twee gescheiden stroomingen bestaan.

X

Het vruchtwater is gedeeltelijk van moederlijken oorsprong.

XI.

De dystrophia adiposo-genitalis berust op eene verminderde functie van de voorste kwab van de hypophysis.

XII.

De musculus levator veli palatini wordt door den nervus vagus geïnnerveerd.

